

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner
 US Department of Commerce
 United States Patent and Trademark
 Office, PCT
 2011 South Clark Place Room
 CP2/5C24
 Arlington, VA 22202
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE
 in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 16 February 2001 (16.02.01)	Applicant's or agent's file reference H4172 PCT
International application No. PCT/EP00/06162	Priority date (day/month/year) 12 July 1999 (12.07.99)
International filing date (day/month/year) 01 July 2000 (01.07.00)	
Applicant SCHÄFER, Gisbert et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:
 18 November 2000 (18.11.00)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or; where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

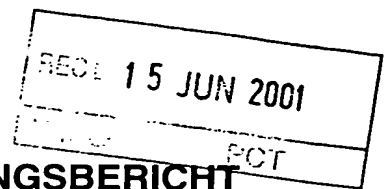
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer S. Mafla Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	--

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)



Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts H 4172 PCT-UW	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/06162	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 01/07/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 12/07/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C08L5/08		
Anmelder COGNIS DEUTSCHLAND GMBH et al.		



- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

 Diese Anlagen umfassen insgesamt 2 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☒ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☒ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 18/11/2000	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 13.06.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Kairi, M Tel. Nr. +49 89 2399 8672 

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):
Beschreibung, Seiten:

1-19 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-16 eingegangen am 17/05/2001 mit Schreiben vom 17/05/2001

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-16
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1-16
	Nein: Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-16
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen
siehe Beiblatt

VII. Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

Es wurde festgestellt, daß die internationale Anmeldung nach Form oder Inhalt folgende Mängel aufweist:
siehe Beiblatt

VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:
siehe Beiblatt

Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

Artikel 33(2) PCT

Kein Stand der Technik offenbart eine vernetzerfreie dreidimensionale Struktur, dadurch erhältlich, daß man wäßrige Lösungen und/oder homogenisierte Suspensionen von Chitosan mit einer Viskosität von 1000 bis 100000 mPas mit Fällungsmitteln versetzt und anschließend entwässert.

Artikel 33(3) PCT

Das Dokument "Database WPI, Week 198916, Derwent publications Ltd., London, GB; AN 1989-117701" (D1) ist als nächstliegender Stand der Technik anzusehen. D1 offenbart, daß ein Chitosansalz, das in Wasser bei einem pH von 6-8 löslich ist, dadurch hergestellt wird, daß eine saure Lösung des Chitosans mit einem Carbonat neutralisiert wird. Spezifisch wird die saure wäßrige Lösung dadurch erhalten, daß ein organisches Salz (z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Lactatsäure oder Sulphaminsäure) oder eine anorganische Säure (z.B. Chlorwasserstoff oder Salpetersäure) mit dem Chitosan vermischt und diese Mischung in Wasser gelöst wird. Das verwendete Carbonat ist Ammonium(bi)carbonat, Na (bi)carbonat, K (bi)carbonat oder Ca carbonat. Die neutralisierte wäßrige Lösung wird gefriergetrocknet und ein Pulver erhalten, das vor Verwendung in Wasser gelöst wird. Das Chitosansalz wird als Verdickungsmittel und Bakteriostatikum zur Vorbereitung einer Bratenmischung oder als Verdickungsmittel und Anfeuchter in kosmetischen Mitteln verwendet.

Der Gegenstand der vorliegenden Erfindung unterscheidet sich dadurch, daß dreidimensionale Strukturen dadurch erhältlich werden, daß man wäßrige Lösungen und/oder homogenisierte Suspensionen von Chitosanen mit einer Viskosität von 1000 bis 100000 mPa mit Fällungsmitteln versetzt und anschließend entwässert. Die erfindungsgemäßen Produkte weisen eine hohe mechanische Festigkeit auf (vgl Seite 3, Absatz 2).

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung hat darin bestanden, vernetzerfreie Zubereitungen zur Verfügung zu stellen, die vergleichbare Eigenschaften, wie bekannte, unter Einsatz von Vernetzern hergestellte Zubereitungen haben.

Insbesondere soll eine dreidimensionale Struktur, in Form eines Blocks, eines

Vlieses oder einer Maske herstellbar sein. Besondere Beachtung finden hierbei Eigenschaften wie mechanische Stabilität in trockenem wie im nassen Zustand, Quellbarkeit als auch Kompatibilität mit weiteren möglichen Inhaltsstoffen. Des weiteren sollte die Herstellung einfach und je nach den gewünschten Eigenschaften des Endproduktes variabel sein. Wünschenswert ist weiterhin eine biologische Abbaubarkeit der Produkte.

Die Lösung ist nicht naheliegend, weil kein Stand der Technik einen Hinweis auf vernetzerfreie dreidimensionale Strukturen von Chitosan mit einer hohen mechanischen Festigkeit enthält.

Zu Punkt VII

Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

Die Dokumente "Database WPI, Week 198916, Derwent publications Ltd., London, GB; AN 1989-117701" (D1), " Chemical Abstracts, vol. 111, no. 2, 10.07.1989, Columbus, Ohio, US; abstract no. 12542" (D2), US-A-4 833 237 (D3) und "Database WPI, Week198809, Derwent Publications Ltd., London, GB AN 1988-061314" (D4) sind in der Beschreibung nicht erwähnt (Regel 5.1(a)(ii) PCT).

Zu Punkt VIII

Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Die Beschreibung ist an die geänderten Ansprüche nicht angepasst (Artikel 6 PCT).

Neue Patentansprüche H4172PCT

17. Mai 2001

1. Vernetzerfreie dreidimensionale Strukturen, dadurch erhältlich, daß man wäßrige Lösungen und/oder homogenisierte Suspensionen von Chitosanen mit einer Viskosität von 1000 bis 100 000 mPas mit Fällungsmitteln versetzt und anschließend entwässert.
2. Verfahren zur Herstellung dreidimensionaler Strukturen, dadurch gekennzeichnet, daß man wäßrige Lösungen und/oder homogenisierte Suspensionen mit einer Viskosität von 1000 bis 100 000 mPas von Chitosanen mit Fällungsmitteln versetzt und anschließend entwässert.
3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß man mittels Gefriertrocknung entwässert.
4. Verfahren nach Anspruch 2 und/oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß man 0,1 bis 15 Gew.-%ige wässrige Lösungen und/oder homogenisierte Suspensionen von Chitosanen einsetzt.
5. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 2 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die wässrigen Lösungen und/oder homogenisierten Suspensionen von Chitosanen einen pH-Wert von 1 bis 7,5 aufweisen.
6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Viskosität der wässrigen Lösungen und/oder homogenisierten Suspensionen von Chitosanen 10.000 bis 40.000 mPas beträgt.
7. Verfahren nach mindestens einem der vorgenannten Ansprüche 2 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß man als Chitosane kationisch derivatisierte Chitosane einsetzt.
8. Verfahren nach mindestens einem der vorgenannten Ansprüche 2 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß man Fällungsmittel einsetzt, die ausgewählt sind aus der Gruppe der wässrigen Lösungen von Hydrogencarbonaten, Carbonaten, Hydrogenphosphaten und Hydroxiden der Alkali- und Erdalkalimetalle, Ammoniak und organischen Stickstoffbasen.
9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß man als Fällungsmittel eine wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung einsetzt.
10. Verfahren nach mindestens einem der vorgenannten Ansprüche 2 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß der pH-Wert der gefällten Chitosane zwischen 5,0 und 14 liegt.

GEAENDERTES BLATT

Empfangszeit 17. Mai. 16:0,

11. Verfahren nach mindestens einem der vorgenannten Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man den wäßrigen Lösungen und/oder homogenisierten Suspensionen vor oder mit der Zugabe des Fällungsmittels Hilfs- und Zusatzstoffe zumischt.
12. Verfahren nach mindestens einem der vorgenannten Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man die vernetzerfreien dreidimensionalen Strukturen nach der Entwässerung mit Hilfs- und Zusatzstoffen belädt.
13. Verfahren nach den Ansprüchen 11 und/oder 12, dadurch gekennzeichnet, daß man als Hilfs- und Zusatzstoffe ~~Stoffe einsetzt, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Polymeren,~~ Emulgatoren, Fasern, Farbstoffen, Parfümöle, Aromastoffe, kosmetischen Wirkstoffen, pharmazeutischen Wirkstoffen und Lebensmittelzusatzstoffen.
14. Verwendung der vernetzerfreien dreidimensionalen Strukturen nach Anspruch 1 als kosmetische Mittel.
15. Verwendung der vernetzerfreien dreidimensionalen Strukturen nach Anspruch 1 als Lebensmittel.
16. Verwendung der vernetzerfreien dreidimensionalen Strukturen nach Anspruch 1 als Lebensmittelzusatzstoffe.

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

3

Applicant's or agent's file reference H4172 PCT	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP00/06162	International filing date (day/month/year) 01 July 2000 (01.07.00)	Priority date (day/month/year) 12 July 1999 (12.07.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C08L 5/08,		
Applicant COGNIS DEUTSCHLAND GMBH		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.

☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 2 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☒ Certain defects in the international application
- VIII ☒ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 18 November 2000 (18.11.00)	Date of completion of this report 13 June 2001 (13.06.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/06162

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.*):

- ☒ the international application as originally filed.
- ☒ the description, pages 1-19, as originally filed,
 pages _____, filed with the demand,
 pages _____, filed with the letter of _____,
 pages _____, filed with the letter of _____.
- ☒ the claims, Nos. _____, as originally filed,
 Nos. _____, as amended under Article 19,
 Nos. _____, filed with the demand,
 Nos. 1-16, filed with the letter of 17 May 2001 (17.05.2001),
 Nos. _____, filed with the letter of _____.
- ☐ the drawings, sheets/fig _____, as originally filed,
 sheets/fig _____, filed with the demand,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 00/06162

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1 - 16	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1 - 16	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1 - 16	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations**PCT Article 33(2)**

No prior art discloses a three-dimensional structure which is free of crosslinking agents and which is obtainable by mixing aqueous solutions and/or homogenized suspensions of chitosan with a viscosity of 1000 to 100 000 mPa.s with precipitating agents and then dewatering said solutions or suspensions.

PCT Article 33(3)

The document "Database WPI, Week 198916, Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1989-117701" (D1) is regarded as the closest prior art. D1 discloses that a chitosan salt which is soluble in water at a pH of 6 - 8 is produced by neutralizing an acid solution of the chitosan with a carbonate. In particular, the acid aqueous solution is obtained by mixing an organic acid (e.g., formic acid, acetic acid, lactic acid or sulphamic acid) or an inorganic acid (e.g., hydrogen chloride or nitric acid) with the chitosan and dissolving this mixture in water. The carbonate used is ammonium (bi)carbonate, sodium (bi)carbonate, potassium (bi)carbonate or calcium (bi)carbonate. The neutralized aqueous solution is freeze dried and the

.../...

(Continuation of V.2)

powder obtained is dissolved in water before use. The chitosan salt is used as a thickening agent and bacteriostatic to prepare a roast meat mixture or as a thickening agent and moisturizing agent in cosmetic preparations.

The subject matter of the present invention differs in that three-dimensional structures are obtainable by mixing aqueous solutions and/or homogenized suspensions of chitosan with a viscosity of 1000 to 100 000 mPa.s with precipitating agents and then dewatering said solutions or suspensions. The claimed products have high mechanical strength (cf. page 3, second paragraph).

The problem to be solved by the present invention was to provide three-dimensional structures which are free of crosslinking agents and which have properties comparable with those of preparations produced using crosslinking agents. In particular, the problem was to produce a three-dimensional structure in the form of a block, nonwoven or mask. Particular importance is attached to properties such as mechanical stability in the dry and wet states, swellability and compatibility with other possible ingredients. In addition, the method of production should be simple and variable according to the desired properties of the end product. It is also desirable that the products be biodegradable.

The solution is not obvious, because no prior art contains a reference to three-dimensional chitosan structures which contain no crosslinking agents and which have high mechanical strength.

VII. Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

The documents "Database WPI, Week 198916, Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1989-117701" (D1), "Chemical Abstracts, Vol. 111, No. 2, 10.07.1989, Columbus, Ohio, US; abstract No. 12542" (D2), US-A-4 833 237 (D3) and "Database WPI, Week 198809, Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1988-061314" (D4) are not mentioned in the description (PCT Rule 5.1(a)(ii)).

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 00/06162

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

The description has not been brought into line with the amended claims (PCT Article 6).

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
18. Januar 2001 (18.01.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/04207 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C08L 5/08,
C08B 37/08, A61K 7/00, 47/36, 31/722, A23L 1/056,
A61L 15/28

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/06162

(22) Internationales Anmeldedatum:
1. Juli 2000 (01.07.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 32 075.6 12. Juli 1999 (12.07.1999) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): COGNIS DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE];
Henkelstrasse 67, D-40589 Düsseldorf (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHÄFER, Gisbert

[DE/DE]; Annaweg 10, D-89165 Dietenheim (DE).
HOLZER, Josef [DE/DE]: Adalbert-Stifter-Strasse 8,
D-89257 Illenissen (DE). **SANDER, Andreas** [DE/DE]:
Karlsbader Strasse 19, D-89257 Illenissen (DE). **HEILE-
MANN, Andrea** [DE/DE]: Mahdanweg 1, D-89171
Illerkirchberg (DE).

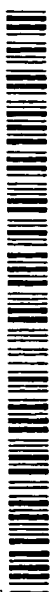
(81) Bestimmungsstaaten (national): JP, US.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT,
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, SE).

Veröffentlicht:

- Mit internationalem Recherchenbericht.
- Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen.

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.



WO 01/04207 A1

(54) Title: PREPARATIONS CONTAINING NO CROSS-LINKING AGENTS

(54) Bezeichnung: VERNETZERFREIE ZUBEREITUNGEN

(57) Abstract: The invention relates to preparations that are free of cross-linking agents. Said preparations are obtained by adding precipitating agents to aqueous solutions or homogenized suspensions of chitosanes and then dehydrating said solutions or suspensions. The invention also relates to a method for producing the inventive preparations and to their use as cosmetic agents, medicaments and medical products and foods.

(57) Zusammenfassung: Vorgeschlagen werden vernetzerfreie Zubereitungen, dadurch erhältlich, daß man wässrige Lösungen oder homogenisierte Suspensionen von Chitosanen mit Fällungsmitteln versetzt und anschließend entwässert, ein Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als kosmetische Mittel, als Heilmittel und Medizinprodukte und als Lebensmittel.

Vernetzerfreie Zubereitungen

Gebiet der Erfindung

Die Erfindung befindet sich auf dem Gebiet der Biopolymere und betrifft vernetzerfreie Zubereitungen, die man durch Fällung und anschließender Entwässerung von Chitosanen erhält sowie ein Verfahren zu ihrer Herstellung.

Stand der Technik

Aus der japanischen Patentanmeldung **JP-A2 Hei 6/048 917** (Nagawa) sind Schönheitspackungen mit Chitosan als aktiver Komponente sowie organischen Säuren und Kollagen als weitere Bestandteile bekannt. Gegenstand der japanischen Patentanmeldung **JP-A2 Hei 4/275 207** (Nitta Gelatin) sind feuchtigkeitsbindende Zusätze zu hautkosmetischen Mitteln, bei denen es sich um pulverförmige Mischungen von Chitosan und Kollagen handelt. Die europäische Patentanmeldung **EP A2 627 225** (Hüls) beschreibt Superabsorbentien aus mit Säure umgesetzten Chitosanen, die in Form eines Pulvers vorliegen.

Aus der deutschen Patentanmeldung **DE-A1 196 43 066** (Henkel) sind kollagenfreie kosmetische Zubereitungen bekannt, die durch Vernetzung von kationischen Biopolymeren mit Diisocyanaten und/oder Dialdehyden hergestellt werden. Das US-Patent **US 5,322,935** (AlliedSignal Inc.) beschreibt hochporöse, vernetzte Körper von Stickstoff enthaltenden Polymeren sowie ein Verfahren zu ihrer Herstellung. Bei diesem Verfahren wird ein Stickstoff enthaltendes Polymer zunächst in Wasser oder einer wässrigen Säure gelöst, dann mittels einer anionischen Salzlösung ionisch vernetzt, um abschließend mittels Vernetzungsmitteln kovalent vernetzt zu werden. Als Vernetzungsmittel werden hier beispielsweise Dialdehyde und aromatische sowie aliphatische Diisocyanate genannt. Die internationale Anmeldung **WO 96/20015** (Kimberly-Clark) beschreibt wasserquellbare, wasserunlösliche Chitosansalze mit einer definierten Absorptionskapazität bei externer Druckbelastung, die durch Vernetzung hergestellt werden können. In der japanischen Patentanmeldung **JP-A2 03165775** (Katakura Chikkarin Co.) wird die Herstellung von N-Succinyl-Chitosanen in Form eines multiporösen Schwammes oder Films durch Vernetzung mit Hexamethylendiisocyanat beschrieben. Diese Schwämme oder Filme eignen sich als prosthetisches Material für Wundauflagen, künstliche Blutgefäße oder blutstillende Auflagen. Das europäische Patent **EP-B1 663 212** (Hydromer Inc.) beschreibt Gele, die durch Vernetzung von Chitosan mit Polyvinylpyrrolidon erhalten werden.

Allen Produkten des Standes der Technik ist gemeinsam, daß der Verbund der Biopolymere durch chemische Vernetzung von reaktiven Zentren der Biopolymere erreicht wird. In der Regel werden zu diesem Zweck bifunktionelle Reagentien, wie beispielsweise Dialdehyde oder Diisocyanate eingesetzt. Da die vollständige Umsetzung dieser chemischen Vernetzer in der Regel nicht vorausgesetzt werden kann, verbleiben unter Umständen Reste dieser Vernetzer im Produkt. Dies kann, insbesondere bei Zubereitungen, die längere Zeit auf der Haut verbleiben, wie kosmetische Mittel oder Heilmittel, insbesondere Masken, oder Wundauflagen, Irritationen oder Allergien verursachen. Dies ist insbesondere bei Wundauflagen, die auf bereits gereizte oder geschädigte Haut aufgelegt werden, von großem Nachteil. Darüber hinaus ist durch den Zusatz dieser chemischen Vernetzer die biologische Abbaubarkeit beeinträchtigt.

Weiterhin können mit den üblichen chemischen Vernetzern vernetzte Produkte nicht als Lebensmittel oder Nahrungsergänzungsmittel oder als Drug Carrier für orale Applikationen verwendet werden.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung hat somit darin bestanden, vernetzerfreie Zubereitungen zur Verfügung zu stellen, die vergleichbare Eigenschaften, wie bekannte, unter Einsatz von Vernetzern hergestellte Zubereitungen haben. Insbesondere soll eine dreidimensionale Struktur, in Form eines Blocks, eines Vlieses oder einer Maske herstellbar sein. Besondere Beachtung finden hierbei Eigenschaften wie mechanische Stabilität in trockenem wie im nassem Zustand, Quellbarkeit als auch Kompatibilität mit weiteren möglichen Inhaltsstoffen. Des weiteren sollte die Herstellung einfach und je nach den gewünschten Eigenschaften des Endproduktes variabel sein. Wünschenswert ist weiterhin eine biologische Abbaubarkeit der Produkte.

Beschreibung der Erfindung

Gegenstand der Erfindung sind vernetzerfreie Zubereitungen, dadurch erhältlich, daß man wässrige Lösungen und/oder homogenisierte Suspensionen von Chitosanen mit Fällungsmitteln versetzt und anschließend entwässert.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß die so erhältlichen Zubereitungen gegenüber bekannten, vernetzerhaltigen Zubereitungen vergleichbare Eigenschaften aufweisen. Insbesondere sind mit den erfindungsgemäßen Zubereitungen dreidimensionale Strukturen, wie Blöcke, Vliese oder Masken, herstellbar, die hinsichtlich ihrer mechanischen Stabilität, Elastizität, ihrer Quellbarkeit, ihres Wasseraufnahmevermögens sowie ihrer Kompatibilität mit weiteren Inhaltsstoffen mit den Produkten des Stand der Technik vergleichbar sind. Die erfindungsgemäßen Zubereitungen wei-

sen zudem eine hohe Hautverträglichkeit auf und sind biologisch abbaubar. Darüber hinaus sind sie technisch einfach herstellbar.

Die mechanische Stabilität der erfindungsgemäßen Zubereitungen, gemessen als Zugfestigkeit beim Bruch nach DIN 53 571, Probekörper B, liegt im Bereich von 10 und 1000 mN/mm², bevorzugt im Bereich von 50 bis 200 im trockenen Zustand und zwischen 10 und 500, bevorzugt zwischen 30 und 100 mN/mm² im nassen Zustand. Die Elastizität bestimmt als Dehnung beim Bruch (Methode nach DIN 53 571, Probekörper B) in % liegt zwischen 1 und 50, insbesondere zwischen 5 und 20 % im trockenen Zustand.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen haben eine Wasseraufnahmefähigkeit von mindestens 5 g Wasser / g Produkt, insbesondere von mindestens 15 g Wasser / g Produkt. Zur Bestimmung der Wasseraufnahme wird das Material mit entionisiertem Wasser befeuchtet und ausgewogen.

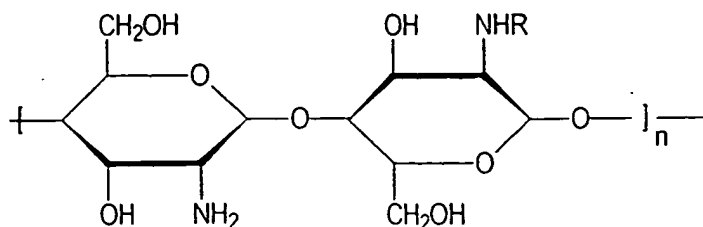
Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung vernetzter Zubereitungen, bei dem man wässrige Lösungen und/oder homogenisierte Suspensionen von Chitosanen mit Fällungsmitteln versetzt und anschließend entwässert.

Im Gegensatz zur chemischen Vernetzung beruht das vorliegende Verfahren auf der Erkenntnis, daß es durch die Zugabe der Fällungsmittel zu einer Verschiebung des pH-Wertes kommt, welche eine teilweise oder vollständige Ausfällung und gleichzeitig eine physikalische Vernetzung des Biopolymers zur Folge hat. Im Gegensatz zur chemischen Vernetzung kommt die Vernetzung der Fasern hierbei nicht durch kovalente Bindungen zustande, sondern vermutlich aufgrund von Ionenpaarbildung, elektrostatischer Anziehung sowie mechanischer Verzwirbelung der Fasern.

Als vernetzerfrei im Sinne der vorliegenden Anmeldung ist somit zu verstehen, daß die mechanische Stabilität der Zubereitung vorrangig durch physikalische Vernetzung zustande kommt, insbesondere daß keine chemischen Vernetzer, wie bi- bzw. multifunktionale Reagenzien (beispielsweise Dialdehyde oder Diisocyanate) zur Vernetzung eingesetzt werden.

Chitosane

Chitosane stellen Biopolymere dar und werden zur Gruppe der Hydrokolloide gezählt. Chemisch betrachtet handelt es sich um partiell deacetylierte Chitine unterschiedlichen Molekulargewichtes, die den folgenden – idealisierten – Monomerbaustein enthalten:



Im Gegensatz zu den meisten Hydrokolloiden, die im Bereich biologischer pH-Werte negativ geladen sind, stellen Chitosane unter diesen Bedingungen kationische Biopolymere dar. Die positiv geladenen Chitosane können mit entgegengesetzt geladenen Oberflächen in Wechselwirkung treten und werden daher in kosmetischen Haar- und Körperpflegemitteln sowie pharmazeutischen Zubereitungen eingesetzt (vgl. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, 5th Ed., Vol. A6, Weinheim, Verlag Chemie, 1986, S. 231-232). Übersichten zu diesem Thema sind auch beispielsweise von B. Gesslein et al. in *HAPPI* **27**, 57 (1990), O. Skaugrud in *Drug Cosm. Ind.* **148**, 24 (1991) und E. Onsoyen et al. in *Seifen-Öle-Fette-Wachse* **117**, 633 (1991) erschienen. Zur Herstellung der Chitosane geht man von Chitin, vorzugsweise den Schalenresten von Krustentieren aus, die als billige Rohstoffe in großen Mengen zur Verfügung stehen. Das Chitin wird dabei in einem Verfahren, das erstmals von Hackmann et al. beschrieben worden ist, üblicherweise zunächst durch Zusatz von Basen deproteiniert, durch Zugabe von Mineralsäuren demineralisiert und schließlich durch Zugabe von starken Basen deacetyliert, wobei die Molekulargewichte über ein breites Spektrum verteilt sein können. Entsprechende Verfahren sind beispielsweise aus *Makromol. Chem.* **177**, 3589 (1976) oder der französischen Patentanmeldung FR 2701266 A bekannt. Vorzugsweise werden solche Typen eingesetzt, wie sie in den deutschen Patentanmeldungen DE 4442987 A1 und DE 19537001 A1 (Henkel) offenbart werden und die ein durchschnittliches Molekulargewicht von 10.000 bis 5.000 000 Dalton, insbesondere 10.000 bis 500.000 bzw. 800.000 bis 1.200.000 Dalton aufweisen und/oder eine Viskosität nach Brookfield (1 Gew.-%ig in Glycolsäure) unterhalb von 30.000 mPas, einen Deacetylierungsgrad im Bereich von 80 bis 88 % und einem Aschegehalt von weniger als 0,3 Gew.-% besitzen. Neben den Chitosanen als typischen kationischen Biopolymeren kommen im Sinne der Erfindung auch derivatisierte Chitosane in Betracht, bei denen der kationische Charakter durch die Derivatisierung erhalten bleibt.

Wässrige Lösungen und/oder homogenisierte Suspensionen

Die Chitosane werden als wässrige Lösungen und/oder homogenisierte Suspensionen eingesetzt. In der Regel werden die Chitosane in wässrigen Mineralsäuren oder wässrigen organi-

schen Carbonsäuren gelöst oder suspendiert. Die Suspensionen der Chitosane enthalten in der Regel gelöste Anteile an Chitosanen. Als Mineralsäuren sind geeignet Salzsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure sowie Schwefelsäure, als organische Carbonsäuren seien genannt: Ameisensäure, Milchsäure, Propionsäure, Maleinsäure, Brenztraubensäure, Glykolsäure, Bernsteinsäure, Essigsäure, Zitronensäure, Weinsäure sowie Adipinsäure. Besonders bevorzugt sind Salzsäure, Milchsäure sowie Glykolsäure. Es werden die Mengen an Säure eingesetzt, die zu einer teilweisen bis vollständigen Lösung des Chitosans benötigt werden. Üblicherweise sind dies 10^{-4} bis 10^{-2} mol Säuregruppen pro g Chitosan, insbesondere $1 - 3 \times 10^{-3}$ mol Säuregruppen / g Chitosan.

In der Regel wird eine 0,1 bis 15 Gew.-%ige wässrige Lösung bzw. Suspension eingesetzt, bevorzugt ist eine 0,5 bis 10 Gew.-%ige, insbesondere eine 1,0 bis 5,0 Gew.-% und insbesondere eine 1,5 bis 2,5 Gew.-%ige wässrige Lösung bzw. Suspension. Dabei hat es sich als vorteilhaft erwiesen, die Konzentration der wässrigen Lösung und/oder Suspension so einzustellen, daß die Lösung bzw. Suspension eine Viskosität im Bereich von 1000 bis 100 000 mPas (gemessen nach Brookfield, Temperatur von 20 °C) aufweist. Insbesondere eine Viskosität im Bereich von 10 000 bis 40 000 mPas, vorzugsweise im Bereich von 15 000 bis 35 000 mPas hat sich als vorteilhaft erwiesen. Handelt es sich um eine Suspension, die in der Regel gelöste Anteile enthält, so kann es vorteilhaft sein, die Suspension zu homogenisieren, um die gewünschte Viskosität zu erhalten. Hierzu eignen sich prinzipiell alle bekannten Methoden der Homogenisation, z.B. unter Einsatz von Kolloidmühlen oder Spalthomogenisatoren. Als besonders vorteilhaft hat sich der Einsatz einer Kolloidmühle zur Herstellung der homogenisierten Suspensionen erwiesen. Die Homogenisation erfolgt in der Regel bei Temperaturen im Bereich von 0 bis 100 °C, insbesondere bei 30 bis 65 °C. Die wässrige Lösung bzw. homogenisierte Suspension hat in der Regel einen pH-Wert im Bereich von 1,0 bis 7,5, insbesondere im Bereich von 4,5 bis 6,5.

Fällungsmittel

Als Fällungsmittel im Sinne der Erfindung sind prinzipiell alle Stoffe geeignet, die den pH-Wert der wässrigen Lösung bzw. homogenisierte Suspension erhöhen. Geeignet sind hierfür wässrige Lösungen von Carbonaten, Hydrogencarbonaten, Hydrogenphosphaten und Hydroxiden der Alkali- und Erdalkalimetalle, Ammoniak und organischen Stickstoffbasen. Als organische Stickstoffbasen sind beispielsweise Triethylamin, Triethanolamin oder Tetraalkylammoniumhydroxide geeignet. Die wässrigen Lösungen der Fällungsmittel werden üblicherweise in einer Konzentration von 5 bis 20 Gew.-%, insbesondere von 7 bis 16 Gew.-%, eingesetzt. In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird als Fällungsmittel eine wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung

eingesetzt, insbesondere eine 7 bis 16 Gew.-%, bevorzugt eine 7 bis 9 Gew.-% wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung.

Die vorliegende Erfindung umfaßt die Erkenntnis, daß über das Verhältnis von Fällungsmittel (Base) zu vorliegender Säuremenge die mechanischen Eigenschaften des Endproduktes beeinflusst werden können: wird eine vollständige Ausfällung des Chitosans gewünscht, wird eine zur eingesetzten Säuremenge äquimolare Menge an Base eingesetzt (in der Regel 0,8 – 1,2 mol Base : 1 mol Säure, insbesondere 0,9 – 1,1 mol Base : 1 mol Säure, und insbesondere 1 mol Base : 1 mol Säure). Sind die Anforderungen an die mechanischen Eigenschaften des Endproduktes geringer, kann eine nur teilweise Ausfällung mit weniger als der äquimolaren Menge an Base durchgeführt werden. Ist eine hohe Alkalität im Endprodukt erwünscht, kann ein molarer Überschuß an Base eingesetzt werden.

Durch die Behandlung mit dem Fällungsmittel wird der pH-Wert der wässrigen Lösung bzw. homogenisierten Suspension der Biopolymere in der Regel auf einen pH-Wert von 5,0 bis 14 eingestellt, insbesondere auf einen pH-Wert von 7,0 bis 8,5.

Entwässerung

Die vorliegende Erfindung schließt die Erkenntnis ein, daß durch die Wahl der Methode der Entwässerung sowie durch die Parameter der jeweils gewählten Methode die mechanische Stabilität des Endproduktes beeinflusst werden kann.

Geeignete Methoden der Entwässerung sind beispielsweise die Lufttrocknung, die Vakuumtrocknung, insbesondere bei Temperaturen von 20 bis 100 °C oder über 100 °C, sowie die Gefriertrocknung.

In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird zur Entwässerung die Gefriertrocknung eingesetzt.

Als besonders geeignet hat es sich erwiesen, der Entwässerung einen Einfrierschritt voranzustellen. Dies ist insbesondere in der Kombination mit der Gefriertrocknung vorteilhaft. Die vorliegende Erfindung umfaßt die Erkenntnis, daß die durch das Ausfällen der Fasern erzeugte Struktur, die durch den Einfriervorgang fixiert wird, bei der Entwässerung in Form der Gefriertrocknung im wesentlichen erhalten bleibt. Hierzu wird die auf die gewünschte Viskosität eingestellte und mit Fällungsmittel vermischte Suspension unter Berücksichtigung der angestrebten geometrischen Form bei Temperaturen unterhalb des Gefrierpunkts eingefroren. Die Art und Weise der Durchführung

des Einfriervorgangs hat einen großen Einfluß auf das Erscheinungsbild und die Struktur des nach der Gefriertrocknung entstehenden Schwamms. So gilt z.B. je schneller der Einfriervorgang ist, desto feinporiger und gleichmäßiger wird der nach der Gefriertrocknung entstehende Schwamm. Das Einfrieren kann in üblichen Einfrierbädern oder auch in Kälteschränken unter Verwendung von verflüssigten Gasen, insbesondere flüssigem Stickstoff, als Kältemedium vorgenommen werden. Eine Zwischenlagerung der eingefrorenen Suspension bis zu mehreren Tagen oder Wochen ist prinzipiell möglich und hat keinen nachteiligen Einfluß auf die Qualität des Endprodukts.

Die Gefriertrocknung wird nach dem Stand der Technik durchgeführt, wie er beispielsweise von G.-W. Oeljen in **Gefriertrocknen, Wiley-VCH Verlag, 1997, 1. Auflage, Weinheim** zusammengefaßt ist. Es hat sich als vorteilhaft erwiesen, die Gefriertrocknung so durchzuführen, daß das gefrorene Material zu keinem Zeitpunkt an keiner Stelle an- oder auftaut. Unter wirtschaftlichen Aspekten hat es sich als vorteilhaft erwiesen, durch Zuführen von Energie z. B. über Strahlungswärme den Trocknungsvorgang zu beschleunigen. Zur Vermeidung von Verfärbungen ist es vorteilhaft, Temperatur in den bereits getrockneten Teilen des Produkts höchstens so weit angehoben werden, daß keine Produktschädigungen auftreten.

Herstellung der Zubereitungen

Üblicherweise werden wäßrige Lösungen bzw. Suspensionen der Chitosane, mit einem Trockensubstanzgehalt von 0,1 bis 15, vorzugsweise 0,5 bis 10, insbesondere 1,0 bis 5,0 Gew.-% und besonders bevorzugt 1,5 bis 2,5 Gew.-% bei einem pH-Wert von 1,0 bis 7,5, vorzugsweise 4,5 bis 6,5 durch Zugabe von anorganischen oder organischen Säuren, vorzugsweise Salzsäure, Glykolsäure und/oder Milchsäure hergestellt, wobei die Temperatur so gewählt werden sollte, daß sie die Quellung des Chitosans unterstützt. Üblicherweise liegt diese im Bereich von 0 bis 100 °C und vorzugsweise 30 bis 65°C. Die auf diesem Wege hergestellten Suspensionen enthalten neben gelöstem Chitosan auch gequollene ungelöste Teilchen. Die durch die genannten Bedingungen eingestellte Viskosität der Suspension kann die späteren mechanischen Eigenschaften der Vliese beeinflussen.

Zur Verbesserung der Elastizität im getrockneten Zustand können den Suspensionen dann Polyole und weitere Hilfs- und Zusatzstoffe zugesetzt werden. Für die mechanischen Eigenschaften der Zubereitungen hat es sich außerdem als vorteilhaft erwiesen, den Suspensionen natürliche Fasern, wie beispielsweise Lignin, Polyose, Pektin und insbesondere Cellulose, oder aber Synthesefasern wie beispielsweise Polyester, Polyamide oder deren Gemische in einer Menge von 1 bis 50, vorzugsweise 5 bis 10 Gew.-% zuzusetzen. Besonders empfehlenswert ist es, die Fasern der Lösung bzw. der Suspension vor der Homogenisierung hinzuzugeben. Anschließend werden die Suspensionen homogenisiert. Nach der Herstellung der wässrigen Lösungen und/oder homogenisierten Suspensionen im gewünschten Viskositätsbereich werden diese in der Regel zur Vermeidung des Einschlusses von Gasbläschen, z.B. durch Vakuum oder Ultraschall entgast.

Die Zugabe und homogene Verteilung des Fällungsmittels kann so schnell (in der Regel 1 bis 10, bevorzugt 1 bis 4 Minuten) erfolgen, daß die Ausfällung und physikalische Vernetzung des Chitosans überwiegend erst nach dem Befüllen der entsprechenden Einfrierform stattfindet. Für die Ausbildung der physikalischen Vernetzung hat es sich als besonders vorteilhaft erwiesen, das Produkt ohne weitere Durchmischung für 10 min bis 10 Stunden, insbesondere 30 min bis 6 h ruhen zu lassen. Das Fällungsmittel kann über ein Mischungselement mit statischen und/oder bewegten Einbauten zugemischt werden. Die resultierende Suspension kann in eine der beim Endprodukt gewünschten geometrischen Form entsprechende geeignete Form gefüllt werden. Je nach gewünschter Form des Endproduktes kann es sich hierbei um Schalen, Rohre, Schläuche, Spritzen etc. handeln. Unterschiedliche Schichtdicken des Endproduktes können in Einfrierschalen durch die Füllhöhe der Suspension eingestellt werden. Für die Herstellung von Zubereitungen in Form von Vliesen, die z.B. als kosmetische Mittel oder Heilmittel oder Medizinprodukte eingesetzt werden, werden üblicherweise Schichtdicken 1 bis 100 mm, insbesondere von 15 bis 35 mm eingestellt.

Danach schließt sich üblicherweise eine Einfrierphase an, bevor die Zubereitung entwässert wird.

Die Zugabe weiterer Hilfs- und Zusatzstoffe kann sowohl vor der Zugabe des Fällungsmittels als auch zusammen mit dem Fällungsmittel erfolgen. Bevorzugt ist die Zugabe der weiteren Hilfs- und Zusatzstoffe vor der Zugabe des Fällungsmittels. Auch hier ist es von Vorteil, die Lösungen bzw. Suspensionen mit den weiteren Hilfs- und Zusatzstoffen auf eine Viskosität im Bereich von 1000 bis 100 000, vorzugsweise im Bereich von 10 000 bis 40 000 mPas, insbesondere im Bereich von 15 000 bis 35 000 mPas einzustellen, bevor das Fällungsmittel zudosiert wird.

In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung belädt man die vernetzerfreien Zubereitungen nach der Entwässerung mit Hilfs- und Zusatzstoffen. Hierbei werden beispielsweise kosmetische und pharmazeutische Wirkstoffe oder Aromastoffe mit speziellen Techniken auf die fertige, trockene Zubereitung nach der Gefriertrocknung aufgebracht. Dazu wird der Wirkstoff in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst, auf den nach der Gefriertrocknung entstehenden Schwamm, der in dieser Ausführungsform als Trägermaterial fungiert, aufgebracht und das Lösungsmittel dann schonend entfernt. Geeignete Lösungsmittel sind beispielsweise überkritisches CO₂ oder unpolare oder polare organische Lösungsmittel, wie beispielsweise Hexan, Ethanol oder Isopropanol.

Die vorliegende Erfindung schließt die Erkenntnis mit ein, daß man in einer vernetzerfreien Zubereitung Hilfs- und Zusatzstoffe sowohl vor oder mit der Zugabe des Fällungsmittels als auch nach der Entwässerung zusetzen kann.

Hilfs- und Zusatzstoffe

Als Hilfs- und Zusatzstoffe können Stoffe eingesetzt werden, die mit den vernetzerfreien Zubereitungen kompatibel sind und die physikalischen Eigenschaften der Zubereitungen positiv beeinflussen und/oder den Zubereitungen zusätzliche Funktionalitäten verleihen. Besonders bevorzugt als Hilfs- und Zusatzstoffe sind Stoffe, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Polyolen, Emulgatoren, Fasern, Farbstoffen, Parfümöle, Aromastoffen, kosmetischen Wirkstoffen, pharmazeutischen Wirkstoffen und Lebensmittelzusatzstoffen.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen können in untergeordneten Mengen als weitere Hilfs- und Zusatzstoffe Ölkörper, synthetische und natürliche Kohlenwasserstoffe, Wachse, kationische Polymere, Verdickungsmittel, Siliconverbindungen, biogene Wirkstoffe, Filmbildner, Konservierungsmittel, Solubilisatoren, Strukturbildner und Schutzlösungen (Cryoprotectant agents = CPA), UV-Lichtschutzfaktoren und dergleichen enthalten.

Polyole, die im Sinne der Erfindung als zusätzliche Bestandteile der vernetzerfreien Zubereitungen in Betracht kommen, besitzen vorzugsweise 2 bis 15 Kohlenstoffatome und mindestens zwei Hydroxylgruppen. Typische Beispiele sind :

- Glycerin;
- Alkylenglycole wie beispielsweise Ethylenglycol, Diethylenglycol, Propylenglycol, Butylenglycol, Hexylenglycol sowie Polyethylenglycole mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von 100 bis 1.000 Dalton;
- technische Oligoglyceringemische mit einem Eigenkondensationsgrad von 1,5 bis 10 wie etwa technische Diglyceringemische mit einem Diglyceringehalt von 40 bis 50 Gew.-%;
- Niedrigalkylglucoside, insbesondere solche, mit 1 bis 8 Kohlenstoffen im Alkylrest wie beispielsweise Methyl- und Butylglucosid;
- Zuckeralkohole mit 5 bis 12 Kohlenstoffatomen wie beispielsweise Sorbit oder Mannit,
- Zucker mit 5 bis 12 Kohlenstoffatomen wie beispielsweise Glucose oder Saccharose;
- Aminosucker wie beispielsweise Glucamin.

Üblicherweise werden die Polyole in Mengen von 0,1 bis 20, vorzugsweise 1 bis 10 Gew.-% - bezogen auf die Trockensubstanz des Chitosans eingesetzt, wobei die Verwendung von Glycerin und Polyethylenglycolen bevorzugt ist.

Als **Emulgatoren** kommen beispielsweise nichtionogene Tenside aus mindestens einer der folgenden Gruppen in Frage:

- (b1) Anlagerungsprodukte von 2 bis 30 Mol Ethylenoxid und/ oder 0 bis 5 Mol Propylenoxid an lineare Fettalkohole mit 8 bis 22 C-Atomen, an Fettsäuren mit 12 bis 22 C-Atomen und an Alkylphenole mit 8 bis 15 C-Atomen in der Alkylgruppe;
- (b2) C_{12/18}-Fettsäuremono- und -diester von Anlagerungsprodukten von 1 bis 30 Mol Ethylenoxid an Glycerin;
- (b3) Glycerinmono- und -diester und Sorbitanmono- und -diester von gesättigten und ungesättigten Fettsäuren mit 6 bis 22 Kohlenstoffatomen und deren Ethylenoxidanlagerungsprodukte;
- (b4) Alkylmono- und -oligoglycoside mit 8 bis 22 Kohlenstoffatomen im Alkylrest und deren ethoxylierte Analoga;
- (b5) Anlagerungsprodukte von 15 bis 60 Mol Ethylenoxid an Ricinusöl und/oder gehärtetes Ricinusöl;
- (b6) Polyol- und insbesondere Polyglycerinester wie z.B. Polyglycerinpolyricinoleat oder Polyglycerinpoly-12-hydroxystearat. Ebenfalls geeignet sind Gemische von Verbindungen aus mehreren dieser Substanzklassen;
- (b7) Anlagerungsprodukte von 2 bis 15 Mol Ethylenoxid an Ricinusöl und/oder gehärtetes Ricinusöl;
- (b8) Partialester auf Basis linearer, verzweigter, ungesättigter bzw. gesättigter C_{12/22}-Fettsäuren, Ricinolsäure sowie 12-Hydroxystearinsäure und Glycerin, Polyglycerin, Pentaerythrit, Dipentaerythrit, Zuckeralkohole (z.B. Sorbit) sowie Polyglucoside (z.B. Cellulose);
- (b9) Trialkylphosphate;
- (b10) Wollwachsalkohole;
- (b11) Polysiloxan-Polyalkyl-Polyether-Copolymere bzw. entsprechende Derivate;
- (b12) Mischester aus Pentaerythrit, Fettsäuren, Citronensäure und Fettalkohol gemäß **DE-PS 11 65 574** und/oder Mischester von Fettsäuren mit 6 bis 22 Kohlenstoffatomen, Methylglucose und Polyolen, vorzugsweise Glycerin sowie
- (b13) Polyalkylenglycole.

Die Anlagerungsprodukte von Ethylenoxid und/oder von Propylenoxid an Fettalkohole, Fettsäuren, Alkylphenole, Glycerinmono- und -diester sowie Sorbitanmono- und -diester von Fettsäuren oder an Ricinusöl stellen bekannte, im Handel erhältliche Produkte dar. Es handelt sich dabei um Homologengemische, deren mittlerer Alkoxyierungsgrad dem Verhältnis der Stoffmengen von Ethylenoxid und/ oder Propylenoxid und Substrat, mit denen die Anlagerungsreaktion durchgeführt wird, entspricht. C_{12/18}-Fettsäuremono- und -diester von Anlagerungsprodukten von Ethylenoxid an

Glycerin sind aus **DE-PS 20 24 051** als Rückfettungsmittel für kosmetische Zubereitungen bekannt.

C_{8/18}-Alkylmono- und -oligoglycoside, ihre Herstellung und ihre Verwendung als oberflächenaktive Stoffe sind beispielsweise aus **US 3,839,318**, **US 3,707,535**, **US 3,547,828**, **DE-OS 19 43 689**, **DE-OS 20 36 472** und **DE-A1 30 01 064** sowie **EP-A 0 077 167** bekannt. Ihre Herstellung erfolgt insbesondere durch Umsetzung von Glucose oder Oligosacchariden mit primären Alkoholen mit 8 bis 18 C-Atomen. Bezüglich des Glycosidrestes gilt, daß sowohl Monoglycoside, bei denen ein cyclischer Zuckerrest glycosidisch an den Fettalkohol gebunden ist, als auch oligomere Glycoside mit einem Oligomerisationsgrad bis vorzugsweise etwa 8 geeignet sind. Der Oligomerisierungsgrad ist dabei ein statistischer Mittelwert, dem eine für solche technischen Produkte übliche Homologenverteilung zugrunde liegt.

Üblicherweise werden die Emulgatoren in Mengen von 0,1 bis 20, vorzugsweise 1 bis 10 Gew.-% - bezogen auf die Trockensubstanz des Chitosans eingesetzt.

Als **Ölkörper** kommen beispielsweise Guerbetalkohole auf Basis von Fettalkoholen mit 6 bis 18, vorzugsweise 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, Ester von linearen C₆-C₂₀-Fettsäuren mit linearen C₆-C₂₀-Fettalkoholen, Ester von verzweigten C₆-C₁₃-Carbonsäuren mit linearen C₆-C₂₀-Fettalkoholen, Ester von linearen C₆-C₁₈-Fettsäuren mit verzweigten Alkoholen, insbesondere 2-Ethylhexanol, Ester von linearen und/oder verzweigten Fettsäuren mit mehrwertigen Alkoholen (wie z.B. Dimerdiol oder Trimertriol) und/oder Guerbetalkoholen, Triglyceride auf Basis C₆-C₁₀-Fettsäuren, Ester von C₆-C₂₂-Fettalkoholen und/oder Guerbetalkoholen mit aromatischen Carbonsäuren, insbesondere Benzoesäure, pflanzliche Öle, verzweigte primäre Alkohole, substituierte Cyclohexane, Guerbetcarbonate, Dialkylether, Siliconöle und/oder aliphatische bzw. naphthenische Kohlenwasserstoffe in Betracht.

Als **synthetische Kohlenwasserstoffe** können z.B. hydriertes Polyisobuten (synthetisches Squalan) , Polyisobuten, Polyethylen, Polypropylen eingesetzt werden. Als **natürliche Kohlenwasserstoffe** können Terpene, wie beispielsweise Squalen oder Squalan eingesetzt werden. Üblicherweise werden die Kohlenwasserstoffe in Mengen von 0,1 bis 20, vorzugsweise 1 bis 10 Gew.-% - bezogen auf die Trockensubstanz der Chitosane eingesetzt.

Geeignete **Verdickungsmittel** sind beispielsweise Polysaccharide, insbesondere Xanthan-Gum, Guar-Guar, Agar-Agar, Alginate und Tylosen, Carboxymethylcellulose und Hydroxyethylcellulose, ferner höhermolekulare Polyethylenglycolmono- und -diester von Fettsäuren, Polyacrylate, Polyvinylalkohol und Polyvinylpyrrolidon.

Geeignete **kationische Polymere** sind beispielsweise kationische Cellulosederivate, kationische Stärke, Copolymere von Diallylammoniumsalzen und Acrylamiden, quaternierte Vinylpyrrolidon/Vinylimidazol-Polymere wie z.B. Luviquat® (BASF AG, Ludwigshafen/ FRG), Kondensationsprodukte von Polyglycolen und Aminen, quaternierte Kollagenpolypeptide wie beispielsweise Lauryldimonium hydroxypropyl hydrolyzed collagen (Lamequat®L, Grünau GmbH), quaternierte Weizenpolypeptide, Polyethylenimin, kationische Siliconpolymere wie z.B. Amidomethicone oder Dow Corning, Dow Corning Co./US, Copolymere der Adipinsäure und Dimethylaminohydroxypropyldiethylentrimamin (Cartareline®, Sandoz/CH), Polyaminopolyamide wie z.B. beschrieben in der **FR-A 22 52 840** sowie deren vernetzte wasserlöslichen Polymere, kationische Chitinderivate wie beispielsweise quaterniertes Chitosan, gegebenenfalls mikrokristallin verteilt, Kondensationsprodukte aus Dihalogenalkylen wie z.B. Dibrombutan mit Bisdialkylaminen wie z.B. Bis-Dimethylamino-1,3-propan, kationischer Guar-Gum wie z.B. Jaguar® CBS, Jaguar® C-17, Jaguar® C-16 der Celanese/US, quaternierte Ammoniumsalz-Polymere wie z.B. Mirapol® A-15, Mirapol® AD-1, Mirapol® AZ-1 der Miranol/US.

Geeignete **Siliconverbindungen** sind beispielsweise Dimethylpolysiloxane, Methylphenylpolysiloxane, cyclische Silicone sowie amino-, fettsäure-, alkohol-, polyether-, epoxy-, fluor- und/oder alkylmodifizierte Siliconverbindungen, die bei Raumtemperatur sowohl flüssig als auch harzförmig vorliegen können.

Unter **biogenen Wirkstoffen** sind beispielsweise Bisabolol, Allantoin, Phytantriol, Panthenol, AHA-Säuren, Pflanzenextrakte, marine Extrakte, Vitamine und Vitaminkomplexe zu verstehen.

Filmbildner sind beispielsweise Chitosan, mikrokristallines Chitosan, quaterniertes Chitosan, Polyvinylpyrrolidon, Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymerisate, Polymere der Acrylsäurereihe, quaternäre Cellulose-Derivate, Kollagen, Hyaluronsäure bzw. deren Salze und ähnliche Verbindungen.

Als **Farbstoffe** können die für kosmetische Zwecke geeigneten und zugelassenen Substanzen verwendet werden, wie sie beispielsweise in der Publikation "**Kosmetische Färbemittel**" der **Farbstoffkommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Verlag Chemie, Weinheim, 1984, S.81-106** zusammengestellt sind. Diese Farbstoffe werden üblicherweise in Konzentrationen von 0,001 bis 1 Gew.-%, bezogen auf die Trockensubstanz der Chitosane eingesetzt.

Als **Fasern** können sowohl natürliche Fasern als auch Synthesefasern sowie Mischungen daraus eingesetzt werden. Als natürliche Fasern eignen sich beispielsweise Lignin, Polyose, Pektin und insbesondere Cellulose, als Synthesefasern eignen sich beispielsweise Polyester, Polyamide oder deren Gemische. Vorzugsweise werden die Fasern in einer Menge von 1 bis 50, vorzugsweise 5 bis 10 Gew.-% eingesetzt.

Unter **Wachsen** sind natürliche oder synthetische Stoffe zu verstehen, welche bei 20°C knetbar, fest bis brüchig hart, grob bis feinkristallin, durchscheinend bis opak, jedoch nicht glasartig sind, oberhalb von 40°C ohne sich zu zersetzen schmelzen, schon wenig oberhalb des Schmelzpunktes niedrigviskos und nicht fadenziehend sind. Die im Sinne der Erfindung einzusetzenden Wachse unterscheiden sich beispielsweise von Harzen dadurch, daß sie in der Regel etwa zwischen und 50 und 90°C, in Ausnahmefällen auch bis zu 200°C, in den schmelzflüssigen, niedrigviskosen Zustand übergehen und praktisch frei von aschebildenden Verbindungen sind. Nach ihrer Herkunft teilt man die Wachse in die folgenden drei Gruppen ein: **Natürliche Wachse**, wie z.B. Candelillawachs, Carnaubawachs, Japanwachs, Espartograswachs, Korkwachs, Guarumawachs, Reiskeimölwachs, Zuckerrohrwachs, Ouricurywachs, Montanwachs, Bienenwachs, Schellackwachs, Walrat, Lanolin (Wollwachs), Bürzelfett, Ceresin, Ozokerit (Erdwachs), Petrolatum, Paraffinwachse, Mikrowachse; **chemisch modifizierte Wachse** (Hartwachse), wie z.B. Montanesterwachse, Sasolwachse, hydrierte Jojobawachse sowie **synthetische Wachse**, wie z.B. Polyalkylenwachse und Polyethylenglycolwachse. In diesem Zusammenhang ist der Einsatz von natürlichen Wachsen, speziell von pflanzlichen Wachsen bevorzugt.

Aromastoffe sind konzentrierte Zubereitungen von Geruchsstoffen oder Geschmacksstoffen, die dazu bestimmt sind, Lebensmitteln einen besonderen Geruch oder Geschmack zu verleihen. Beispiele sind Vanillin, Pfefferminzöl, Maillard-Produkte, Bananengeschmack und viele andere. Wichtige Aromastoff-Träger sind die etherischen Öle, ferner Abmischungen einzelner, im allgemeinen synthetisch hergestellter – man spricht hier von „naturidentischen“ – Komponenten dieser Öle. Zur Zeit gibt es etwa 600 natürliche u. etwa 4200 naturidentische Aromastoffe für Nahrungsmittel, kosmetische Mittel und pharmazeutische Produkte. Als **Parfümöle** seien beispielsweise genannt Gemische aus natürlichen und synthetischen Riechstoffen. Natürliche Riechstoffe sind Extrakte von Blüten, Stengeln und Blättern, Früchten, Fruchtschalen, Wurzeln, Hölzern, Kräutern und Gräsern, Nadeln und Zweigen sowie Harzen und Balsamen. Weiterhin kommen tierische Rohstoffe in Frage, wie beispielsweise Zibet und Castoreum. Typische synthetische Riechstoffverbindungen sind Produkte vom Typ der Ester, Ether, Aldehyde, Ketone, Alkohole und Kohlenwasserstoffe. Riechstoffverbindungen vom Typ der Ester sind z.B. Benzylacetat, p-tert.-Butylcyclohexylacetat, Linalylacetat, Phenylethylacetat, Linalylbenzoat, Benzylformiat, Allylcyclohexylpropionat, Styrallylpropionat und Benzylsalicylat. Zu den Ethern zählen beispielsweise Benzylethylether, zu den Aldehyden z.B. die linearen Alkanale mit 8 bis 18 Kohlenstoffatomen, Citral, Citronellal, Citronellyloxyacetaldehyd, Cyclamenaldehyd, Hydroxycitronellal, Lilial und Bourgeonal, zu den Ketonen z.B. die Jonone und Methylcedrylketon, zu den Alkoholen Anethol, Citronellol, Eugenol, Isoeugenol, Geraniol, Linalool, Phenylethylalkohol und Terpeneol, zu den Kohlenwasserstoffen gehören hauptsächlich die Terpene und Balsame. Bevorzugt werden jedoch Mischungen verschiedener Riechstoffe verwendet, die gemeinsam eine ansprechende Duftnote erzeugen. Auch ätherische

Öle geringerer Flüchtigkeit, die meist als Aromakomponenten verwendet werden, eignen sich als Parfümöle, z.B. Salbeiöl, Kamillenöl, Nelkenöl, Melissenöl, Minzenöl, Zimtblätteröl, Lindenblütenöl, Wacholderbeerenöl, Vetiveröl, Olibanöl, Galbanumöl, Labdanumöl und Lavandinöl. Vorzugsweise werden Bergamotteöl, Dihydromyrcenol, Lilial, Lyrall, Citronellol, Phenylethylalkohol, α -Hexylzimtaldehyd, Geraniol, Benzylacetone, Cyclamenaldehyd, Linalool, Boisambrene Forte, Ambroxan, Indol, Hedione, Sandelice, Citronenöl, Mandarinenöl, Orangenöl, Allylamylglycolat, Cyclovertal, Lavandinöl, Muskateller Salbeiöl, β -Damascone, Geraniumöl Bourbon, Cyclohexylsalicylat, Vertofix Coeur, Iso-E-Super, Fixolide NP, Evemyl, Iraldein gamma, Phenylelessigsäure, Geranylacetat, Benzylacetat, Rosenoxid, Romilat, Irotyl und Floramat allein oder in Mischungen, eingesetzt.

Als **Lebensmittelzusatzstoffe** werden Stoffe mit oder ohne Nährwert, die in der Regel weder selbst als Lebensmittel verzehrt noch als charakteristische Lebensmittelzutat verwendet werden und einem Lebensmittel aus technologischen Gründen bei der Herstellung, Verarbeitung, Zubereitung, Behandlung, Verpackung, Beförderung od. Lagerung zugesetzt werden; verstanden; wodurch sie selbst oder ihre Nebenprodukte zu Bestandteilen des Lebensmittels werden oder werden können. Einige Lebensmittelzusatzstoffe sind natürlicher Herkunft wie z.B. das Carolin aus Möhren, Chlorophyll aus grünen Pflanzen, Lecithin aus Eiern od. Sojabohnen. Andere dagegen sind rein synthetische Chemikalien wie z.B. die Azofarbstoffe Tartrazin u. Amaranth, die Antioxidantien BHA u. BHT u. die Süßstoffe Saccharin u. Cyclamat.

Unter **pharmazeutischen Wirkstoffen** sind Wirk- und Heilstoffe sowie deren Träger in den verschiedenen Arzneiformen umfaßt. Exemplarisch seien genannt Azelainsäure als Antiaknemittel oder PVP-Iod-Komplex zur Desinfektion.

Als **kosmetische Wirkstoffe** können alle Stoffe eingesetzt werden, die geeignet sind in kosmetischen Mittel eingesetzt zu werden.

Als **Konservierungsmittel** eignen sich beispielsweise Phenoxyethanol, Formaldehydlösung, Parabene, Pentandiol oder Sorbinsäure sowie die in Anlage 6, Teil A und B der Kosmetikverordnung aufgeführten weiteren Stoffklassen.

Unter **UV-Lichtschutzfaktoren** sind beispielsweise bei Raumtemperatur flüssig oder kristallin vorliegende organische Substanzen (Lichtschutzfilter) zu verstehen, die in der Lage sind, ultraviolette Strahlen zu absorbieren und die aufgenommene Energie in Form längerwelliger Strahlung, z.B. Wärme wieder abzugeben. UVB-Filter können öllöslich oder wasserlöslich sein. Als öllösliche Substanzen sind z.B. zu nennen:

- 3-Benzylidencampher bzw. 3-Benzylidennorcampher und dessen Derivate, z.B. 3-(4-Methylbenzyliden)campher wie in der EP 0693471 B1 beschrieben;
- 4-Aminobenzoessäurederivate, vorzugsweise 4-(Dimethylamino)benzoessäure-2-ethylhexylester, 4-(Dimethylamino)benzoessäure-2-octylester und 4-(Dimethylamino)benzoessäureamylester;
- Ester der Zimtsäure, vorzugsweise 4-Methoxyzimtsäure-2-ethylhexylester, 4-Methoxyzimtsäurepropylester, 4-Methoxyzimtsäureisoamylester 2-Cyano-3,3-phenylzimtsäure-2-ethylhexylester (Octocrylene);
- Ester der Salicylsäure, vorzugsweise Salicylsäure-2-ethylhexylester, Salicylsäure-4-isopropylbenzylester, Salicylsäurehomomenthylester;
- Derivate des Benzophenons, vorzugsweise 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon, 2-Hydroxy-4-methoxy-4'-methylbenzophenon, 2,2'-Dihydroxy-4-methoxybenzophenon;
- Ester der Benzalmalonsäure, vorzugsweise 4-Methoxybenzmalonsäure-2-ethylhexylester;
- Triazinderivate, wie z.B. 2,4,6-Triänilino-(p-carbo-2'-ethyl-1'-hexyloxy)-1,3,5-triazin und Octyl Triazon, wie in der EP 0818450 A1 beschrieben oder Dioctyl Butamido Triazone (Uvasorb® HEB);
- Propan-1,3-dione, wie z.B. 1-(4-tert-Butylphenyl)-3-(4'-methoxyphenyl)propan-1,3-dion;
- Ketotricyclo(5.2.1.0)decan-Derivate, wie in der EP 0694521 B1 beschrieben.

Als wasserlösliche Substanzen kommen in Frage:

- 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure und deren Alkali-, Erdalkali-, Ammonium-, Alkylammonium-, Alkanolammonium- und Glucammoniumsalze;
- Sulfonsäurederivate von Benzophenonen, vorzugsweise 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon-5-sulfonsäure und ihre Salze;
- Sulfonsäurederivate des 3-Benzylidencamphers, wie z.B. 4-(2-Oxo-3-bornylidenmethyl)benzolsulfonsäure und 2-Methyl-5-(2-oxo-3-bornyliden)sulfonsäure und deren Salze.

Als typische UV-A-Filter kommen insbesondere Derivate des Benzoylmethans in Frage, wie beispielsweise 1-(4'-tert-Butylphenyl)-3-(4'-methoxyphenyl)propan-1,3-dion, 4-tert-Butyl-4'-methoxydibenzoylmethan (Parsol 1789), 1-Phenyl-3-(4'-isopropylphenyl)propan-1,3-dion sowie Enaminverbindungen, wie beschrieben in der DE 19712033 A1 (BASF). Die UV-A und UV-B-Filter können selbstverständlich auch in Mischungen eingesetzt werden. Neben den genannten löslichen Stoffen kommen für diesen Zweck auch unlösliche Lichtschutzpigmente, nämlich feindisperse Metalloxide bzw. Salze in Frage. Beispiele für geeignete Metalloxide sind insbesondere Zinkoxid und Titandioxid und daneben Oxide des Eisens, Zirkoniums, Siliciums, Mangans, Aluminiums und Cers sowie deren Gemische. Als Salze können Silicate (Talk); Bariumsulfat oder Zinkstearat eingesetzt werden. Die Oxide und Salze werden in Form der Pigmente für hautpflegende und hautschützende

Emulsionen und dekorative Kosmetik verwendet. Die Partikel sollten dabei einen mittleren Durchmesser von weniger als 100 nm, vorzugsweise zwischen 5 und 50 nm und insbesondere zwischen 15 und 30 nm aufweisen. Sie können eine sphärische Form aufweisen, es können jedoch auch solche Partikel zum Einsatz kommen, die eine ellipsoide oder in sonstiger Weise von der sphärischen Gestalt abweichende Form besitzen. Die Pigmente können auch oberflächenbehandelt, d.h. hydrophilisiert oder hydrophobiert vorliegen. Typische Beispiele sind gecoatete Titandioxide, wie z.B. Titandioxid T 805 (Degussa) oder Eusolex® T2000 (Merck). Als hydrophobe Coatingmittel kommen dabei vor allem Silicone und dabei speziell Trialkoxyoctylsilane oder Dimethylsilicone in Frage. In Sonnenschutzmitteln werden bevorzugt sogenannte Mikro- oder Nanopigmente eingesetzt. Vorzugsweise wird mikronisiertes Zinkoxid verwendet. Weitere geeignete UV-Lichtschutzfilter sind der Übersicht von P.Finkel in *SÖFW-Journal* 122, 543 (1996) zu entnehmen.

Neben den beiden vorgenannten Gruppen primärer Lichtschutzstoffe können auch sekundäre Lichtschutzmittel vom Typ der **Antioxidantien** eingesetzt werden, die die photochemische Reaktionskette unterbrechen, welche ausgelöst wird, wenn UV-Strahlung in die Haut eindringt. Typische Beispiele hierfür sind Aminosäuren (z.B. Glycin, Histidin, Tyrosin, Tryptophan) und deren Derivate, Imidazole (z.B. Urocaninsäure) und deren Derivate, Peptide wie D,L-Carnosin, D-Carnosin, L-Carnosin und deren Derivate (z.B. Anserin), Carotinoide, Carotine (z.B. α -Carotin, β -Carotin, Lycopin) und deren Derivate, Chlorogensäure und deren Derivate, Liponsäure und deren Derivate (z.B. Dihydroliponsäure), Aurothioglucose, Propylthiouracil und andere Thiole (z.B. Thioredoxin, Glutathion, Cystein, Cystin, Cystamin und deren Glycosyl-, N-Acetyl-, Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Amyl-, Butyl- und Lauryl-, Palmitoyl-, Oleyl-, γ -Linoleyl-, Cholesteryl- und Glycylester) sowie deren Salze, Dilaurylthiodipropionat, Distearylthiodipropionat, Thiodipropionsäure und deren Derivate (Ester, Ether, Peptide, Lipide, Nukleotide, Nukleoside und Salze) sowie Sulfoximinverbindungen (z.B. Buthioninsulfoximine, Homocysteinsulfoximin, Butioninsulfone, Penta-, Hexa-, Heptathioninsulfoximin) in sehr geringen verträglichen Dosierungen (z.B. pmol bis μ mol/kg), ferner (Metall)-Chelatoren (z.B. α -Hydroxyfettsäuren, Palmitinsäure, Phytinsäure, Lactoferrin), α -Hydroxysäuren (z.B. Citronensäure, Milchsäure, Äpfelsäure), Huminsäure, Gallensäure, Gallenextrakte, Bilirubin, Biliverdin, EDTA, EGTA und deren Derivate, ungesättigte Fettsäuren und deren Derivate (z.B. γ -Linolensäure, Linolsäure, Ölsäure), Folsäure und deren Derivate, Ubichinon und Ubichinol und deren Derivate, Vitamin C und Derivate (z.B. Ascorbylpalmitat, Mg-Ascorbylphosphat, Ascorbylacetat), Tocopherole und Derivate (z.B. Vitamin-E-acetat), Vitamin A und Derivate (Vitamin-A-palmitat) sowie Koniferylbenzoat des Benzoeharzes, Rutinsäure und deren Derivate, α -Glycosyl-rutin, Ferulasäure, Furfurylidenglucitol, Carnosin, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Nordihydroguajakharzsäure, Nordihydroguajaretsäure, Trihydroxybutyrophenon, Hamsäure und deren Derivate, Mannose und deren Derivate, Superoxid-Dismutase, Zink und dessen Derivate (z.B. ZnO, ZnSO₄) Selen und dessen Derivate (z.B. Selen-Methionin), Stilbene und deren Derivate (z.B.

Stilbenoxid, trans-Stilbenoxid) und die erfindungsgemäß geeigneten Derivate (Salze, Ester, Ether, Zucker, Nukleotide, Nukleoside, Peptide und Lipide) dieser genannten Wirkstoffe.

Cryoprotectant agents sind beispielsweise Zuckerlösungen wie Sucrose, Maltose o.ä., Glycerin, PVP oder auch Pufferlösungen.

Der Gesamtanteil der Hilfs- und Zusatzstoffe kann 0,1 bis 50 vorzugsweise 0, 5 bis 10 Gew.-% - bezogen auf die Trockensubstanz des Chitosans - betragen.

Gewerbliche Anwendbarkeit

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen zeichnen sich durch hohe Hautverträglichkeit und hohes Flüssigkeitsaufnahmevermögen aus. Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft deshalb die Verwendung der erfindungsgemäßen Zubereitungen als kosmetische Mittel, insbesondere als trockene Filme, Absorber, sowie kosmetische Masken und blutstillende Schwämme für kleine Schnittwunden z.B. verursacht durch Rasur.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft die Verwendung der erfindungsgemäßen Zubereitungen als Heilmittel und/oder Medizinprodukte, insbesondere als Wundtampons, Wundverbände, Brandwundverbände, wirkstoffabgebende Verbände, Vliese und als Drug Carrier für orale Applikationen. Dabei können die erfindungsgemäßen Zubereitungen mit verschiedenen topisch anwendbaren pharmazeutischen Formulierungen beladen werden. Für orale Applikationen können die erfindungsgemäßen Zubereitungen beispielsweise als Trägerstoff z.B. für Antibiotika, Schmerzmittel und andere dienen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft die Verwendung der erfindungsgemäßen Zubereitungen als Lebensmittel. Unter Lebensmittel sind hierbei alle Stoffe zu verstehen, die dazu bestimmt sind, in unverändertem, zubereitetem oder verarbeitetem Zustand vom Menschen verzehrt zu werden. Hierunter sind insbesondere auch Nahrungsergänzungsmittel sowie diätetische Lebensmittel zu verstehen. Die erfindungsgemäßen Zubereitungen eignen sich darüber hinaus zur Verwendung als Lebensmittelzusatzstoffe.

Beispiele

Beispiel 1

Eine Suspension aus 2 kg Chitosan (Hydagen[®]CMFP, Henkel KGaA), 98 kg Wasser und 0,346 kg L-(+)-Milchsäure wurden mittels einer Kolloidmühle solange bei einer Temperatur von 40 °C homogenisiert, bis eine Viskosität von 23000 mPas erreicht wurde. Danach wurde die Suspension auf 10 °C abgekühlt und im Vakuum entgast. Jeweils 9 kg der Suspension wurden mit 360 g einer wässrigen Lösung von Natriumhydrogencarbonat (= 8,05 Gew.-%ige wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung) für 2 Minuten gemischt und anschließend in Formen gegossen. Die Schichtdicke der Suspension in der Form betrug 22 mm. Nach einer Ruhezeit von 3h wurde die Suspension eingefroren und anschließend die gefrorenen Platten bei 80°C und 1 mbar gefriergetrocknet.

Die getrockneten Blöcke wurden anschließend auf die gewünschte Größe und Dicke geschnitten. (Dicke: 1,2 mm, Größe: 20 x 30 cm).

Beispiel 2

Eine Suspension aus 2 kg Chitosan, 98 kg Wasser, 0,292 kg Glykolsäure, 0,1 kg Cellulosefasern und 0,08 kg Emulgator PEG-30 Glyceryl Stearat (Tagat S[®], Tego Cosmetics, Goldschmidt) wurden mittels einer Kolloidmühle solange bei Temperaturen von 50°C homogenisiert, bis eine Viskosität von 26000 mPas erreicht wurde. Danach wurde die Suspension auf 10 °C abgekühlt und im Vakuum entgast. Jeweils 9 kg der Suspension wurden mit 360 g einer wässrigen Lösung von Natriumhydrogencarbonat (= 8,05 Gew.-%ige wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung) für 1 Minute gemischt und anschließend in Formen gegossen. Nach einer Ruhezeit von 30 min wurde die Suspension eingefroren und die gefrorenen Platten anschließend bei 80°C und 1 mbar gefriergetrocknet.

Die getrockneten Blöcke wurden anschließend auf die gewünschte Größe und Dicke geschnitten (Dicke: 1,5 mm, Größe 20 x 30 cm).

Beispiel 3

Eine Suspension aus 2 kg Chitosan, 98 kg Wasser, 0,7 kg Salzsäure (20 Gew.-%ig), 0,1 kg Cellulosefasern, 0,1 kg Glycerin und 0,08 kg Emulgator PEG-30 Glyceryl Stearat (Tagat S[®], Tego Cosmetics, Goldschmidt) wurden mittels einer Kolloidmühle solange bei einer Temperatur von 60 °C homogenisiert, bis eine Viskosität im Bereich von 30000 mPas erreicht wurde. Danach wurde die Suspension auf 10 °C abgekühlt und im Vakuum entgast. Jeweils 9 kg der Suspension wurden mit 360 g einer gesättigten, wässrigen Lösung von Natriumhydrogencarbonat für 4 Minuten gemischt

und anschließend in Formen gegossen. Nach einer Ruhezeit von 6 h wurde die Suspension eingefroren und anschließend bei 80°C und 1 mbar gefriergetrocknet.

Die getrockneten Blöcke wurden anschließend auf die gewünschte Größe und Dicke geschnitten (Dicke: 5 mm, Größe: 5 x 8 cm).

Viskositätsmessung

Alle angegebenen Viskositätsdaten wurden mit dem Brookfield Gerät DV1 (Spindel 4, Drehzahl 12 U/min, 20 °C) bestimmt.

Mechanische Stabilität, Wasseraufnahmefähigkeit und Benetzungszeit

Die mechanische Stabilität der nach den Beispielen 1 bis 3 erhaltenen Produkte, gemessen als Zugfestigkeit beim Bruch nach DIN 53 571, Probekörper B betrug zwischen 100 und 150 mN/mm² im trockenen Zustand und zwischen 50 und 70 mN/mm² im nassen Zustand. Die Elastizität bestimmt als Dehnung beim Bruch in % betrug zwischen 8 und 10 % im trockenen Zustand.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen haben eine Wasseraufnahmefähigkeit von ca. 20 g Wasser / g Produkt. Zur Bestimmung der Wasseraufnahme wird das Material mit entionisiertem Wasser befeuchtet und ausgewogen.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen haben eine Benetzungszeit von ca. 1 – 2 min. Die Benetzbarkeit wird nach folgender Methode bestimmt: Man nimmt einen 26 mm breiten und 1,2 mm dicken Streifen der zu messenden Probe, taucht ihn an einem Ende in eine Wanne mit Wasser und spannt ihn dann auf eine waagrecht stehende Bank. Die angegebene Benetzungszeit ist die Zeit, die benötigt wird, den Streifen in der Waagrechten über eine Laufstrecke von 30 mm allein durch die Kapillarkräfte der Probe vollständig zu befeuchten.

Patentansprüche

1. Vernetzerfreie Zubereitungen, dadurch erhältlich, daß man wässrige Lösungen und/oder homogenisierte Suspensionen von Chitosanen mit Fällungsmitteln versetzt und anschließend entwässert.
2. Verfahren zur Herstellung vernetzerfreier Zubereitungen, **dadurch gekennzeichnet**, daß man wässrige Lösungen und/oder homogenisierte Suspensionen von Chitosanen mit Fällungsmitteln versetzt und anschließend entwässert.
3. Verfahren nach Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß man mittels Gefriertrocknung entwässert.
4. Verfahren nach Anspruch 2 und/oder 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 0,1 bis 15 Gew.-%ige wässrige Lösungen und/oder homogenisierte Suspensionen von Chitosanen einsetzt.
5. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 2 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß die wässrigen Lösungen und/oder homogenisierten Suspensionen von Chitosanen einen pH-Wert von 1 bis 7,5 aufweisen.
6. Verfahren nach mindestens einem der vorgenannten Ansprüche 2 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Viskosität der wässrigen Lösungen und/oder homogenisierten Suspension von Chitosanen 1000 bis 100 000 mPas beträgt.
7. Verfahren nach Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Viskosität der wässrigen Lösungen und/oder homogenisierten Suspensionen von Chitosanen 10.000 bis 40.000 mPas beträgt.
8. Verfahren nach mindestens einem der vorgenannten Ansprüche 2 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß man als Chitosane kationisch derivatisierte Chitosane einsetzt.
9. Verfahren nach mindestens einem der vorgenannten Ansprüche 2 bis 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß man Fällungsmittel einsetzt, die ausgewählt sind aus der Gruppe der wässrigen Lösungen von Hydrogencarbonaten, Carbonaten, Hydrogenphosphaten und Hydroxiden der Alkali- und Erdalkalimetalle, Ammoniak und organischen Stickstoffbasen.

10. Verfahren nach Anspruch 9, **dadurch gekennzeichnet**, daß man als Fällungsmittel eine wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung einsetzt.
11. Verfahren nach mindestens einem der vorgenannten Ansprüche 2 bis 10, **dadurch gekennzeichnet**, daß der pH-Wert der gefällten Chitosane zwischen 5,0 und 14 liegt.
12. Verfahren nach mindestens einem der vorgenannten Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß man den wässrigen Lösungen und/oder homogenisierten Suspensionen vor oder mit der Zugabe des Fällungsmittels Hilfs- und Zusatzstoffe zumischt.
13. Verfahren nach mindestens einem der vorgenannten Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die vernetzerfreien Zubereitungen nach der Entwässerung mit Hilfs- und Zusatzstoffe belädt.
14. Verfahren nach den Ansprüchen 12 und/oder 13, **dadurch gekennzeichnet**, daß man als Hilfs- und Zusatzstoffe Stoffe einsetzt, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Polyolen, Emulgatoren, Fasern, Farbstoffen, Parfümöle, Aromastoffe, kosmetischen Wirkstoffen, pharmazeutischen Wirkstoffen und Lebensmittelzusatzstoffen.
15. Verwendung der vernetzerfreien Zubereitungen nach Anspruch 1 als kosmetische Mittel.
16. Verwendung der vernetzerfreien Zubereitungen nach Anspruch 1 als Heilmittel und/oder Medizinprodukte.
17. Verwendung der vernetzerfreien Zubereitungen nach Anspruch 1 als Lebensmittel.
18. Verwendung der vernetzerfreien Zubereitungen nach Anspruch 1 als Lebensmittelzusatzstoffe.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 00/06162

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C08L5/08 C08B37/08 A61K7/00 A61K47/36 A61K31/722
A23L1/056 A61L15/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C08L C08B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE WPI Week 198916 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1989-117701 XP002151163 "WATER SOLUBLE CHITOSAN SALT USED FOR PACKING COSMETICS, ETC...-PREPARED BY NEUTRALISING ACIDIC AQUEOUS SOLUTION OF CHITOSAN WITH CARBONATE" & JP 01 062302 A (NIPPON SUISAN KAISHA LTD), 8 March 1989 (1989-03-08) abstract & PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 013, no. 260 (C-607), 15 June 1989 (1989-06-15) & JP 01 062302 A (NIPPON SUISAN KAISHA LTD), 8 March 1989 (1989-03-08) abstract & CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 111, no. 9, -/--</p>	<p>1-3, 9-11, 15, 17, 18</p>



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 October 2000

Date of mailing of the international search report

09/11/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Mazet, J-F

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 00/06162

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	<p>28 August 1989 (1989-08-28) Columbus, Ohio, US; abstract no. 78544, "MANUFACTURE OF WATER-SOLUBLE CHITOSAN SALTS" abstract</p> <p style="text-align: center;">---</p>	
X	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 111, no. 2, 10 July 1989 (1989-07-10) Columbus, Ohio, US; abstract no. 12542, "CHITOSAN SPONGES AS SURGICAL DRESSINGS" XP002151162 abstract & JP 63 090507 A (UNIKITA LTD) 21 April 1988 (1988-04-21)</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-4, 12, 14, 16
X	<p>US 4 833 237 A (KAWAMURA ET AL.) 23 May 1989 (1989-05-23) claims 1-3; examples 1, 2</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1, 2, 4-6, 9
X	<p>DATABASE WPI Week 198809 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1988-061314 XP002151164 "PURIFICN. OF CHITOSAN - BY ADJUSTING PH OF SOLN. CONTG. CHITOSAN, TO ABOUT 6, TO FORM DEPOSIT WHICH IS OPT. WASHED WITH WATER AND DISSOLVED IN ACID" & JP 63 017901 A (HIGETA SHOYU KK), 25 January 1988 (1988-01-25) abstract & CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 108, no. 22, 30 May 1988 (1988-05-30) Columbus, Ohio, US; abstract no. 188789, "PURIFICATION OF CHITOSAN" abstract</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1, 2, 4, 5, 9, 11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internal Application No

PCT/EP 00/06162

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 1062302 A	08-03-1989	JP 1606449 C	13-06-1991
		JP 2032281 B	19-07-1990
JP 63090507 A	21-04-1988	JP 2014687 C	02-02-1996
		JP 7051603 B	05-06-1995
US 4833237 A	23-05-1989	JP 1016420 B	24-03-1989
		JP 1669674 C	12-06-1992
		JP 61040337 A	26-02-1986
		JP 1603305 C	04-04-1991
		JP 61076504 A	19-04-1986
		JP 63054285 B	27-10-1988
		DE 3527482 A	06-02-1986
JP 63017901 A	25-01-1988	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat. Aktenzeichen

PCT/EP 00/06162

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 C08L5/08 C08B37/08 A61K7/00 A61K47/36 A61K31/722
 A23L1/056 A61L15/28

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C08L C08B

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>DATABASE WPI Week 198916 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1989-117701 XP002151163 "WATER SOLUBLE CHITOSAN SALT USED FOR ÜPACKING COSMETICS, ETC...-PREPD BY NEUTRALISING ACIDIC AQ. SOLN. OF CHITOSAN WITH CARBONATE" & JP 01 062302 A (NIPPON SUISAN KAISHA LTD), 8. März 1989 (1989-03-08) Zusammenfassung & PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 013, no. 260 (C-607), 15. Juni 1989 (1989-06-15) & JP 01 062302 A (NIPPON SUISAN KAISHA LTD), 8. März 1989 (1989-03-08) Zusammenfassung & CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 111, no. 9, -/--</p>	<p>1-3, 9-11, 15, 17, 18</p>

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"I" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theone angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

26. Oktober 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

09/11/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Mazet, J-F

INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

Internat. des Aktenzeichen

PCT/EP 00/06162

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>28. August 1989 (1989-08-28) Columbus, Ohio, US; abstract no. 78544, "MANUFACTURE OF WATER-SOLUBLE CHITOSAN SALTS" Zusammenfassung ---</p> <p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 111, no. 2, 10. Juli 1989 (1989-07-10) Columbus, Ohio, US; abstract no. 12542, "CHITOSAN SPONGES AS SURGICAL DRESSINGS" XP002151162 Zusammenfassung & JP 63 090507 A (UNIKITA LTD) 21. April 1988 (1988-04-21) ---</p>	<p>1-4, 12, 14, 16</p>
X	<p>US 4 833 237 A (KAWAMURA ET AL.) 23. Mai 1989 (1989-05-23) Ansprüche 1-3; Beispiele 1,2 ---</p>	<p>1, 2, 4-6, 9</p>
X	<p>DATABASE WPI Week 198809 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1988-061314 XP002151164 "PURIFICN. OF CHITOSAN - BY ADJUSTING PH OF SOLN. CONTG. CHITOSAN, TO ABOUT 6, TO FORM DEPOSIT WHICH IS OPT. WASHED WITH WATER AND DISSOLVED IN ACID" & JP 63 017901 A (HIGETA SHOYU KK), 25. Januar 1988 (1988-01-25) Zusammenfassung & CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 108, no. 22, 30. Mai 1988 (1988-05-30) Columbus, Ohio, US; abstract no. 188789, "PURIFICATION OF CHITOSAN" Zusammenfassung -----</p>	<p>1, 2, 4, 5, 9, 11</p>

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internat. Aktenzeichen

PCT/EP 00/06162

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
JP 1062302	A	08-03-1989	JP	1606449 C	13-06-1991
			JP	2032281 B	19-07-1990
JP 63090507	A	21-04-1988	JP	2014687 C	02-02-1996
			JP	7051603 B	05-06-1995
US 4833237	A	23-05-1989	JP	1016420 B	24-03-1989
			JP	1669674 C	12-06-1992
			JP	61040337 A	26-02-1986
			JP	1603305 C	04-04-1991
			JP	61076504 A	19-04-1986
			JP	63054285 B	27-10-1988
			DE	3527482 A	06-02-1986
JP 63017901	A	25-01-1988	KEINE		

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
17 May 2001 (17.05.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/34677 A1

(51) International Patent Classification⁷: C08G 63/48, 63/91, C08H 1/06, C08J 5/10

(21) International Application Number: PCT/US00/30908

(22) International Filing Date:
10 November 2000 (10.11.2000)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
09/438,884 12 November 1999 (12.11.1999) US
Not furnished 9 November 2000 (09.11.2000) US

(71) Applicant: MACROMED, INC. [US/US]; 9520 South State Street, Sandy, UT 84070 (US).

(72) Inventors: ZENTNER, Gaylen, M.; 6312 South Colleton Circle, Salt Lake City, UT 84121 (US). BARK, Jong-Seok; 2641 Stringham Avenue, Apt. #C209, Salt Lake City, UT 84109 (US). LIU, Feng; Apartment 5, 900 East 144 South, Salt Lake City, UT 84102 (US).

(74) Agents: WESTERN, M., Wayne et al.; Thorpe, North & Western, L.L.P., P.O. Box 1219, Sandy, UT 84091-1219 (US).

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- With international search report.
- Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments.

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: SWELLING AND DESWELLING POLYMER BLENDS

(57) Abstract: A polymer blend is prepared by dissolving chitosan and a second polymer in an acidic aqueous solution to form an aqueous polymer blend, dehydrating said aqueous polymer blend, and recovering said polymer blend. The second polymer may be selected from the group consisting of polyether glycols including polyethylene glycols; cellulose esters including cellulose acetate; poloxamers; polysaccharides including dextran and guar; polyvinylpyrrolidones; polyvinyl alcohols; and mixtures or copolymers thereof. These polymer blends swell in an acidic environment and deswell in a more neutral or basic environment. This technology is valuable for the dispensing of biologically active material or drugs into a surrounding environment, especially the environment as is found in the gastrointestinal tract. Since the various polymer blends of the present invention are not covalently or ionically crosslinked, but are physically combined, each polymer in the physical blend maintains its original chemical structure, and therefore, is safe for oral or other routes of administration.

WO 01/34677 A1

SWELLING AND DESWELLING POLYMER BLENDS

FIELD OF THE INVENTION

5 The present invention relates to various polymer blends that, when exposed to aqueous conditions, become hydrogels. These hydrogels are used for carrying and delivering bioactive agents or drugs in a biological environment. More specifically, the invention relates to polymer blends that, when exposed to aqueous conditions, form hydrogels that swell when exposed to an acidic environment (such as that found in the stomach) and deswell when exposed to a more neutral to alkaline environment (such as that found in the small and large intestines). When the hydrogel swells and deswells, the release of biologically active material contained in the hydrogel is modulated.

BACKGROUND OF THE INVENTION

15 There have been many approaches to meet the problems of regulating the delivery of bioactive agents or drugs to biological systems in the proper place, at the proper time and at the proper dose to achieve a desired effect. These systems depend on the utilization of physical or chemical stimuli in the surrounding environment. Further, these environmental stimuli are usually of an external nature to the drug delivery system. Mechanisms that respond to such stimuli or signals include protein binding, hydrogel expanding or swelling, polymer erosion, membrane reorganization, solubility change, energy conversion, supply of activation energy for permeation, physical property changes of the materials that comprise the system, or phase transition phenomena, and the like. Examples are presented in J. Heller, Chemically self-regulated drug delivery systems, J. Control. Rel., 8, 111-125 (1988).

20 Particularly, gels have been used to deliver biologically active material to biological environments. For example, U.S. Pat. No. 4,034,756 is drawn to a device having two compartments, one filled with an osmotic agent or gel that swells in the

25

30

presence of water and the other filled with a bioactive drug or other material. The expanding of the osmotic agent compartment or swelling of the gel forces the material contained in the second compartment through an orifice. A flexible partition between the two compartments acts to force the material in the second compartment through the orifices.

Other exemplary art includes U.S. Pat. No. 4,627,850; U.S. Pat. No. 4,717,566; U.S. Pat. No. 4,783,337; U.S. Pat. No. 4,743,247; U.S. Pat. No. 4,814,180; U.S. Pat. No. 4,837,111; U.S. Pat. No. 4,865,598; U.S. Pat. No. 4,871,544; U.S. Pat. No. 4,883,667; and U.S. Pat. No. 4,966,767, none of which have a flexible partition between the two compartments. The systems disclosed in these patents rely on the expanding of the osmotic agent compartment or gel swelling to force the drug out through orifices or a permeable membrane.

U.S. Pat. No. 4,320,759 includes additional partitioning membranes. U.S. Pat. Nos. 4,871,544 and 4,966,767 include osmotic agents to enhance the expanding or swelling of the gels. Osmotic agents are also mixed with beneficial agent formulations in the second compartment in the systems taught in U.S. Pat. Nos. 4,783,337 and 4,837,111. Some patents reveal the inclusion of a density member to keep the devices in an aqueous environment. The density member is dispersed in the expandable hydrogel compartment (U.S. Pat. Nos. 4,783,337 and 4,837,111) or in separate compartments (U.S. Pat. Nos. 4,717,566 and 4,865,598) that are placed in different locations in relation to other compartments.

U.S. Pat. No. 4,503,030 shows pH responsive release, that is, controlled release at low pH, but dumping of all remaining agents at high pH by disintegration of the devices. This action cannot be repeated with subsequent pH changes. U.S. Pat. No. 4,948,592 demonstrates a two mode release pattern, that is a one time burst releasing the beneficial agents at the beginning followed by a controlled release. This is based on the dissolution of a coating layer covering the osmotic devices, containing beneficial agents for quick release, followed by the timed sustained release of agents from the inner compartment of the device by osmotic squeezing.

U.S. Pat. Nos. 4,814,180 and 4,871,544 contain temperature responsive materials in

the devices disclosed. This material delivers the agent at body temperature with no release at storage temperature. At room or storage temperature, the material remains in the solid state, preventing squeezing of agents from the devices in the presence or absence of environmental water. However, at body temperature the material becomes a liquid allowing the formulation containing the beneficial agents to flow that can then be pushed out via a passageway(s) by osmotic force. A contracting or deswelling hydrogel for drug delivery purposes has been reported by Hoffman et al. J. Control. Rel., 4, 213-222 (1986). A temperature sensitive hydrogel was synthesized that deswelled at elevated temperatures and swelled at low temperatures. Vitamin B12 was entrained at a low temperature and released at a higher temperature by a deswelling or squeezing action. However, the overall release rate was quick and vitamin B12 was released in two steps; a fast squeezing and subsequent slow release due to a rigid surface formation on the hydrogel. It is expected that the release of the entrained drug from the unprotected hydrogel at low temperatures will be unacceptably high. Therefore, this system may not be suitable for repeated pulsatile drug release by temperature modulation.

The opposite release pattern from a monolithic device was reported by Bae et al., Makromol. Chem Rapid Commun., 8, 481-485 (1987) in which a pulsatile release was demonstrated using N-isopropylacrylamide based thermo-sensitive hydrogels (see also Hoffman et al, J. Control. Rel., 4, 213-222 (1986)). These polymers showed immediate rigid surface formation with contracting or deswelling process when the temperature was raised. This phenomenon blocks solute release from the gel matrices at an elevated temperature while allowing solute release at a low temperature. J. Kost (Ed.), Pulsed and Self Regulated Drug Delivery, CRC Press Inc., Boca Raton, Fl., (1990), Chapter 2, Temperature Responsive Control Drug Delivery, (authored by the present inventors) discloses the formation of a gel that expands or swells and contracts or deswells according to the temperature changes. This article indicates that the gel was used to entrain drug solutions but does not disclose or suggest that the gel can be contained within or used in a structured drug delivery device. However, one patent, namely U.S. Pat. No. 5,226,902 which is

incorporated herein by reference, does teach a beneficial agent in a hydrogel confined to a structured dispensing device that, when exposed to stimuli, forces the agent by contracting or deswelling into the space within the device previously occupied by the swollen hydrogel allowing the beneficial agent to be released from the device into the surrounding environment.

pH sensitive hydrogels may be made by polymerizing monomeric unsaturated acids. In such a hydrogel, a crosslinking agent such as is used for the formation of temperature sensitive gels is required for gel formation. The resulting gels form monomeric acids that swell at higher pH values and deswell at lower pH values. The resulting gels from monomeric bases will show an opposite swelling behavior. However, all of the pH sensitive synthetic hydrogels presently known in the art are covalently crosslinked. Though the use of covalently crosslinked pH sensitive hydrogels that deswell at physiological pH and swell at stomach pH were disclosed previously in U.S. Pat. No. 5,226,902, no specific polymer blend has been disclosed that exhibits these properties, i.e., rapidly swells in acidic conditions, slowly/extensively deswells in more basic conditions, contains no covalent crosslinking, is insoluble in acid and is safe for oral delivery among other properties.

The use of chitosan to make hydrogels is not a new concept in and of itself. In U.S. Pat. No. 5,904,927, a drug-delivery device is disclosed which is comprised of a cationic polymer such as chitosan and a second high molecular weight neutral polymer such as polyethylene oxide which is covalently crosslinked, freeze-dried and loaded with a drug composition. Though this is a neutral polymer composition, this drug delivery polymer composition is prepared using a low concentration of acetic acid (0.1 N) and is covalently crosslinked changing the properties of each individual polymer in the composition.

Additionally, in U.S. Pat. No. 5,620,706, insoluble hydrogels are disclosed which are comprised generally of xanthan and chitosan. Xanthan is a polysaccharide anion which is soluble in cold or hot water, but is not soluble in organic solvents. Xanthan (anionic) and chitosan (cationic) form an ionically bonded complex. The patent states that hydrogels containing chitosan are stable at acidic pH levels and that

the hydrogels may be in the form of microspheres, spheres, films, and sponges. Gels having different properties may be produced by using different xanthan to chitosan ratios and/or chitosan having different degrees of acetylation. However, this invention may only be practiced by pre-loading the gel with the drug and then drying prior to delivery.

In light of the prior art, it would be useful to provide a polymer blend comprised of chitosan and a second polymer that may be used for drug delivery which blend does not alter the properties of the individual polymers by covalent cross linking, nor relies on ionic interactions to form the gel.

10

OBJECTS AND SUMMARY OF THE INVENTION

It is an object of the present invention to provide various polymer blends that are not covalently or ionically crosslinked that, when exposed to aqueous conditions, swell in acidic conditions and deswell in more neutral to basic conditions.

15

It is another object of the present invention to provide various polymer blends that may be used for controlled bioactive agent or drug delivery by loading the polymer blend with a desired bioactive agent or drug, or mixing the polymer blend with bioactive agents or drugs, and modulating that bioactive agent or drug release profile to appropriate tissue.

20

It is still another object of the present invention to provide polymer blends that, once hydrated, become rigid hydrogels that are substantially insoluble in acidic conditions, or at least remain rigid in acidic conditions for a sufficient period of time to carry out its purpose of modulating drug delivery.

A still further object of the invention is to provide various non-toxic polymer blends that are suitable for oral delivery by blending chitosan and a second polymer together in the presence of an acid, wherein each of the polymers alone do not exhibit gelation characteristics, and as a blend, forms gels but do not covalently or ionically bond or crosslink.

Another object of the present invention is to provide drug containing polymer blends for oral delivery that are sensitive to external conditions, e.g., when

30

the polymer blend reaches the stomach (pH 1 or 2), the polymer blend hydrates and swells, and when the hydrogel reaches the intestinal track (pH 7 or 8), the hydrogel deswells to modulate release of the bioactive agent or drug into the intestinal track.

5 Another object of the present invention is to provide drug containing polymer blends for oral delivery of soluble bioactive agents or drugs that are sensitive to external conditions, but may also be controlled internally, e.g., by employing additives and/or excipients used to either increase or retard swelling.

10 Still another object of the present invention is to utilize such polymer blends or hydrogels within a drug delivery device designed with walls having a means of allowing external or internal conditions to be sensed by the hydrogel within and likewise, having the ability to allow the bioactive agent or drug that has been either loaded into the hydrogel or mixed with the hydrogel to be released through the walls.

15 These objects and others may be obtained by blending chitosan with a second polymer selected from the group consisting of polyether glycols (e.g., polyethylene glycols), cellulose esters (e.g., cellulose acetate), poloxamers, polysaccharides (e.g., dextran and guar), polyvinylpyrrolidones, polyvinyl alcohols, and mixtures or copolymers thereof to form polymer blends that, once hydrated, are useful for bioactive agent or drug delivery.

20 It is necessary that these polymer blends, once hydrated to form a hydrogel, exhibit properties that make them either substantially insoluble in acid or, if soluble, that the hydrated polymer blends or hydrogels remain rigid in acidic conditions for a sufficient period of time to carry out their purpose of modulating bioactive agent or drug delivery. The polymer blends of the present invention are prepared by (a)
25 admixing chitosan with one or more of the other polymers or copolymers in the presence of an acid, (b) substantially drying the mixture by exposure to air at room temperature or elevated temperature, exposure to a vacuum, spray drying, or any combination thereof, and (c) recovering the polymer blend. The polymer blend may be mixed with a bioactive agent or drug as a powder, or the polymer blend may be
30 hydrated in a solution containing the bioactive agent or drug whereby the drug is

loaded into the hydrogel matrix. Alternatively, the drug and all polymers may be dissolved and then isolated together as the mixture is dried. Thus, the loading process may occur simultaneous with or after the polymer blend is formed.

One embodiment provides that the polymer blend described be used within a device having a wall defining an interior compartment for dispensing of biologically active material or drug into a surrounding environment such as that disclosed in U.S. Patent 5,226,902, the entire teachings of which are incorporated herein by reference. However, this embodiment is not intended to be limiting as the invention may be used without such a device or in conjunction with any other appropriate delivery device.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

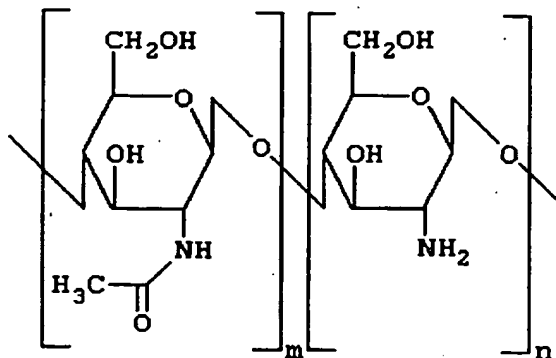
Before the present invention and method of making and delivering the same is disclosed and described, it is to be understood that this invention is not limited to the particular process steps and materials disclosed herein because such process steps and materials may vary somewhat. It is also to be understood that the terminology used herein is used for the purpose of describing particular embodiments only. The terms are not intended to be limiting because the scope of the present invention is intended to be limited only by the appended claims and equivalents thereof.

It must be noted that, as used in this specification and the appended claims, the singular forms "a," "an," and "the" include plural referents unless the content clearly dictates otherwise.

Further, it should be understood that chitosan is a natural product derived from chitin, a polysaccharide often found in the exoskeleton of shellfish such as shrimp or crabs. Chitin is a naturally occurring substance that may be regarded as a derivative of cellulose in which the C-2 hydroxyl groups have been replaced by acetamido residues. Chitin is predominantly unbranched chains of β -(1-4)-2-acetamido-2-deoxy-D-glucose residues. Chitosan is formed by deacetylation of chitin. The degree of deacetylation usually ranges from 70% to 95%, depending on

the method of deacetylation used. However, in most publications, chitosan is said to exist when chitin has been deacetylated by more than 70% (Q. Li, et. al., J. Bioactive and Compatible Polymers, Volume 7, Page 372, Oct. 1992). This amount of deacetylation yields a water-soluble polymer when the pH is less than 6.5.

However, heterogeneous processing can result in deacetylation in blocks rather than in a random manner. Alternatively, by substantial deacetylation and reacetylation, a more randomly acetylated chitosan can be formed. Under these conditions, as low as 50% deacetylation (random) can result in a soluble chitosan at essentially neutral pH. With this explanation in mind, chitosan is generally a random copolymer whose structure may be represented by Formula 1 below:



Formula 1

where n groups comprise $\geq 50\%$ and m groups comprise $\leq 50\%$ of the copolymer repeat units. Though the deacetylation range can be from about 50% to 95%, preferably, the n groups are from 70% to 95%. With respect to the present invention, the Brookfield viscosity for chitosan can range from approximately 100 cps to 10,000 cps.

"Brookfield viscosity" is defined as the internal friction of a fluid, caused by molecular attraction, which makes it resist a tendency to flow. Chitosan, being a long linear polymer, forms a viscous solution. Molecular weight and viscosity are directly related, and thus, viscosity is an indirect measurement of molecular weight.

To avoid confusion, the standard operating procedures for determining the Brookfield viscosity for each chitosan sample is provided. The steps are as follows:

- 1) prepare a chitosan solution comprising 1% chitosan and 1% acetic acid and fill a plastic bottle 3/4 full of the chitosan solution;
- 2) insert a thermometer and read the temperature, and if the temperature is not 25°C, the solution is cooled in a cold water bath or warmed in a warm water bath as needed to reach 25°C (+/- 0.5°C);
- 3) ensure that the solution is relatively free of bubbles;
- 4) insert a proper spindle into the solution bottle at a tilted angle to prevent the trapping of air bubbles underneath the spindle (spindle 1 is used for 1-100 viscosity range; spindle 2 is used for 100-1000 viscosity range; spindle 3 is used for 1000-4000 viscosity range; and spindle 4 is used for >4000 viscosity range);
- 5) lower the viscometer unit until the spindle can remain in the solution and then screw the spindle into the viscometer;
- 6) raise or lower the viscometer head with the armature knob so that spindle notch is even with solution level;
- 7) level the viscometer head by raising or lowering appropriate movable feet;
- 8) turn on the viscometer and then set it to 30 rpm;
- 9) if the solution is of higher or lower viscosity, change the spindle so that the dial reads between 10 and 100 at 30 rpm;
- 10) let the spindle rotate for 5 minutes;
- 11) depress the lever in the back of the viscometer unit to lock the dial arm when the dial appears in the viewable window;
- 12) turn off the viscometer;
- 13) read the dial and multiplier from appropriate spindle number/speed chart;
- 14) multiply the dial reading by the multiplier and record the calculated viscosity.

The Brookfield viscosity (cps) is measured as the reading on the viscometer dial is multiplied by the appropriate multiplier. It is important that the viscosity is measured within 20 minutes after finishing the solution preparation procedure of step 1.

Polyethylene glycol (PEG) is a polymer chain having the formula structure $H[OCH_2CH_2]_mOH$ where m is from about 20 to approximately 100,000. These values of m correspond to weight average molecular weights (Mw) of approximately 1,000 to 4,000,000. PEG is essentially the same structure as polyethylene oxide (PEO), the only difference being the structure found at the end groups. However,

both are considered to be within the group of polyether glycols for purposes of the present invention.

Cellulose esters (e.g., cellulose acetate), poloxamers, polysaccharides (e.g., dextran and guar), polyvinylpyrrolidones, and polyvinyl alcohols are also polymers
5 that form acceptable polymer blends when mixed with chitosan. Mixtures or copolymers of polyether glycols, cellulose esters, poloxamers, polysaccharides, polyvinylpyrrolidones, and polyvinyl alcohols are also included and form acceptable polymer blends when mixed with chitosan.

"Biocompatible" shall mean any substance or blend that is not toxic to the
10 body at levels and concentrations that are functional for the purposes of this invention.

"Bioactive agent" or "drug" shall mean any drug, organic compound, substance, nutrient or biologically beneficial agent including proteins, peptides(including polypeptides and oligopeptides), hormones, vaccines,
15 oligonucleotides, genes, nucleic acids, steroids, antibiotics, antibodies, viruses, live cells and other chemotherapeutic or non-therapeutic agents without limitation.

"Polymer blend" is meant to include mixtures of chitosan and a second polymer that are not covalently or ionically crosslinked. The second polymer is preferably selected from the group consisting of polyether glycols, cellulose esters,
20 poloxamers, polysaccharides, polyvinylpyrrolidones, polyvinyl alcohols, and mixtures or copolymers thereof.

"Drug containing polymer blend" is meant to cover both drug loaded polymer blends as well as polymer blends that are merely admixed with a drug. In either case, the polymer blend at hydration forms a hydrogel that modulates the
25 release of the drug.

"Acidic environment," "acidic conditions," or "acidic pH level" is intended to cover all pH levels less than 7. However, for purposes of the present invention, pH levels from about 0.1 to about 6 are the most preferred pH levels that may be used to swell the polymer blends of the present invention.

"More neutral to basic environment," "alkaline environment," "basic conditions," or "basic pH level," is meant to include pH levels from about 7 to about 14.

5 "Warm-blooded animal" or "warm-blooded mammal" are meant to include humans as well as other warm-blooded species of the animal kingdom.

A variety of polymers may be blended with chitosan to form non-covalently or non-ionically bonded polymer blends. These polymer blends, when prepared properly, are unique in several ways. First, because the polymer blends (chitosan blended with polyether glycols, cellulose esters, poloxamers, polysaccharides, 10 polyvinylpyrrolidones, polyvinyl alcohols, and mixtures or copolymers thereof) are not covalently or ionically cross linked, but are physically combined, each polymer in the physical blend maintains its original chemical structure, and therefore, is safe for oral or other routes of administration. Second, stable polymer blends are either insoluble or at least dissolve slowly in acidic and/or basic conditions. Third, these 15 hydrogels exhibit unique swelling and deswelling properties that have not been found previously in synthetic hydrogels without covalent cross linking. Additionally, most hydrogels exhibit swelling in neutral to basic conditions and deswelling in acidic conditions which is opposite in behavior to the hydrogels of the present invention. Because the polymer blends are not covalently or ionically 20 crosslinked, but are physically blended, and because the hydrated polymer blends or hydrogels swell in more acidic environments (preferably at pH levels from about 0.1 to 6) and deswell in more neutral to alkaline environments (preferably at pH levels from about 7 to 14), the polymer blends of the present invention are unique and useful for bioactive agent or drug delivery through oral ingestion and other routes of 25 administration.

These polymer blends can be manufactured under various conditions, ratios and dehydration times. Further, the polymer blends of the present invention can also be manufactured using various concentrations of the acid component as well as various Brookfield viscosities or weight average molecular weights (Mw) and ratios 30 of the individual polymers.

To create these polymer blends, chitosan is dissolved and blended with a second polymer(s) in an appropriate acidic solution. The weight ratio of chitosan to the second polymer(s) may be about 1:4 to 10:1 (preferably 1:1 to 5:1) to form an acceptable polymer blend. Various concentrations of the acid solution may also be used. For example, if acetic acid is used, a concentration from about 0.5 M and 11 M is appropriate, depending on which second polymer(s) is blended or mixed with the chitosan. A preferable range of acetic acid concentration is generally from 1 M to 2 M for blends and mixtures of chitosan and polyether glycols, poloxamers, polysaccharides, polyvinylpyrrolidones, polyvinyl alcohols, and mixtures and copolymers thereof. A preferable range of acetic acid concentration is from 8 M to 11 M for blends and mixtures of chitosan and cellulose esters. Additionally, citric acid, hydrochloric acid and/or other organic or inorganic acids may also be used at concentrations ascertainable by those skilled in the art.

Polymers of various weight average molecular weights (Mw) (or Brookfield viscosity with respect to chitosan) can also be used. For example, chitosan having a Brookfield viscosity from 100 cps to 10,000 cps, preferably from 440 cps to 1370 cps can be used. Regarding the weight average molecular weight of the second polymer(s), representative examples include: PEG from about 1,000 to 4,000,000 Mw, preferably from 1,000 to 6,000 Mw; cellulose acetate from about 10,000 to 50,000 Mw; poloxamer from about 1,000 to 12,000 Mw; dextran from about 10,000 to 4,000,000 Mw; polyvinylpyrrolidones from about 10,000 to 1,000,000 Mw; and polyvinyl alcohols from about 5,000 to 200,000 Mw.

Once the polymer blend is dissolved under the selected acidic conditions, at the selected ratio, and at the selected weight average molecular weights (Mw) or viscosities (cps), the mixture or blend is dried or dehydrated. Drying or dehydration can occur at room or elevated temperature, i.e., up to about 70°C, subject to open air conditions, exposure to a vacuum, spray drying, etc., in any combination thereof followed by recovery of the polymer blend. The polymer blend is then cut, pulverized, or milled into appropriate sizes suitable for combination with one or more bioactive agents or drugs.

The polymer blend may be blended with the bioactive agent or drug as a powder, or the polymer blend may be hydrated in a solution containing bioactive agent or drug. Alternatively, the drug and all polymers may be dissolved and then isolated together as the mixture is dried. Preferably, the combined drug and polymer blend is then encased in a drug delivery device, such as that described in U.S. Pat. No. 5,226,902, for oral or other route of administration, though a drug delivery device is not required. It is important to note that the bioactive agents or drugs entrained in or mixed with the polymer blend should be sufficiently soluble in an aqueous solution to diffuse or convectively move in the aqueous media of the surrounding environment at an amount that is therapeutically relevant.

The invention is not limited to the use of any type or class of bioactive agent, drug or other pharmaceutical agent as long as it is functional for use in the polymer blends of the present invention. Bioactive agents or drugs suitable for use in the hydrogels disclosed herein are listed in standard publications including *Remington's Pharmaceutical Sciences* and *The Merck Index or Physicians Desk Reference*. However, preferred classes of bioactive agents or drugs may be organic or inorganic compounds or substances, nutrients or biologically beneficial agents including proteins, peptides (including polypeptides and oligopeptides), hormones, vaccines, viruses, oligonucleotides, genes, nucleic acids, steroids, antibiotics, antibodies, live cells, and other chemotherapeutic or non-therapeutic agents. The functionality of any given bioactive agent or drug may be readily determined by those skilled in the art.

The swelling and deswelling properties of these hydrated polymer blends or hydrogels may be a function of the external environment, i.e., swells substantially below a pH of about 6.0 and deswells at pH levels from about 7 to 14. However, additives and/or excipients may be added to either retard or enhance swelling or deswelling properties thereby controlling the swelling and/or deswelling behavior of the polymer blend internally. For example, by adding an acidic substance such as citric acid, tartaric acid, malic acid, maleic acid, etc., swelling may be prolonged or accelerates, even in some basic external environments. Conversely, by adding a

basic substance such as sodium carbonate, magnesium hydroxide, Desmodium phosphate, etc., swelling may be retarded or deswelling may be accelerated, even in an acidic external environment.

5 To further illustrate the concept of internal control, if one wishes to override the time delay for stomach acids to enter a drug containing polymer blend and cause swelling, one might add citric acid into the blend causing the drug containing polymer blend to immediately become acidic as soon as water enters. Conversely, if one wanted to accelerate deswelling, a basic component may be added to the drug containing polymer blend.

10 Though it is contemplated that these polymer blends or hydrogels will be taken orally in a device or in tablet form, the use of these polymer blends or hydrogels is not limited to oral ingestion. These polymer blends or hydrogels may be used in a variety of other applications (i.e. rectally, vaginally, or implanted depending on the conditions to be treated). For example, tablets can be made for
15 oral ingestion, suppositories can be made for insertion into the rectum or vagina or implantable capsules can be formed that are placed under the skin or in the peritoneal cavity. In each of these scenarios, the device would contain a hydrogel of the present invention. Further, though one preferred embodiment is to administer the combined drug and polymer blends in the dry state orally, allowing the acidic
20 environment of the stomach to hydrate and swell the polymer blends to hydrogels and the alkaline environment of the intestines to deswell the hydrogel releasing drug, the polymer blends may also be hydrated prior to administration.

EXAMPLES

25 The examples that follow are representative of the various polymer blends made using the aforementioned procedures, but should not be considered as limitations of the present invention. Though specific degrees of deacetylation are shown in each example, deacetylated chitosan of other percentages may also be used. For example, though deacetylation as low as about 70% is shown, less than
30 70% deacetylation can also be used. For example, a homogenous acetylated

chitosan at as low as 50% deacetylation is soluble at neutral pH and can be used within the context of the present invention.

Example 1

5 In all cases, 15 g of chitosan were dissolved per one liter of 1.0 M acetic acid solution, then the polyethylene glycol was added as needed to achieve the ratios illustrated in Table 1 and Table 2 below. Polyethylene glycol ($M_w = 2000$, 18,500 or 4,000,000) and 85% deacetylated chitosan (Brookfield viscosity = 440 cps, 535 cps, or 810 cps) were each dissolved in 1.0 M aqueous acetic acid to form solutions
10 that were then dried to form brittle solids. These solids were placed into acidified water (aqueous HCl having a pH of 2.0) and the swelling behavior characterized. The swollen samples were then transferred into alkaline water (Sorensen's phosphate buffer having a pH of 7.4) where the deswelling behavior was characterized as a function of time. The following samples were characterized and the results were
15 listed in Table 1 and Table 2 as follows:

TABLE 1

Chitosan*(grams):P EG**(grams)	Swelling Performance
20:1	Marginally Acceptable (dissolves at pH 2 in 2 hours)
10:1	Acceptable (dissolves at pH 2 in approximately 4 hours)
4:1	Acceptable (does not dissolve after 24 hours at pH 2)
2:1	Acceptable (does not dissolve after 24 hours at pH 2)
1:1	Acceptable (does not dissolve after 24 hours at pH 2)

1:2	Acceptable (dissolves at pH 2 in approximately 6 hours)
1:4	Acceptable (dissolves at pH 2 in approximately 4 hours)

Solvent

1.0 M acetic acid in water

5 Chitosan*:

deacetylation = 85%; Brookfield viscosity = 440 cps or 535 cps

PEG**:

polyethylene glycol Mw = 2,000

10

TABLE 2

Chitosan*:PEG**	PEG Mw	Chitosan cps	Swelling Performance
4:1, 2:1, 1:1	2,000	440	Acceptable
4:1, 2:1, 1:1	2,000	535	Acceptable
4:1, 2:1, 1:1	2,000	810	Acceptable
15 4:1, 2:1, 1:1	18,500	440	Acceptable
4:1, 2:1, 1:1	18,500	535	Acceptable
4:1, 2:1, 1:1	4,000,000	440	Acceptable
4:1, 2:1, 1:1	4,000,000	535	Acceptable

Chitosan* = g of 85% deacetylated chitosan

20

PEG** = g of polyethylene glycol

25

All combinations marked "Acceptable" form a brittle solid in the dry state that swells rapidly (less than 2 hours) and extensively (25 to 50-fold) in acidified water (2.0 pH) without dissolving, and slowly deswells (80 to 90% in 6 to 12 hours) in alkaline water (pH 7.4) without dissolving. The rate of deswelling increases as the PEG (polyethylene glycol) content increases.

Example 2

Polyethylene glycol ($M_w = 2,000$) and chitosan (85% deacetylated; Brookfield viscosity = 535 cps) were dissolved in various aqueous acetic acid solutions (0.1 M, 0.2 M, 0.3 M, 0.5 M, 1.0 M, 2.0 M) to form polymer blend solutions that were then dried to form brittle solids. In all cases, 15 g of chitosan were dissolved per one liter of acetic acid solution, then 7.5 g polyethylene glycol were added. These solids were placed into acidified water (aqueous HCl having a pH of 2) for 2 hours and the swelling behavior characterized. The swollen samples were then transferred into alkaline water (pH = 7.4) where the deswelling behavior was characterized as a function of time. The solids swelled in acidified water (pH = 2) without dissolving when the concentration of acetic acid was increased above 0.5 M.

Example 3

Cellulose acetate ($M_w = 30,000$) and chitosan (85% deacetylated; Brookfield viscosity = 440 cps) were dissolved in 11 M acetic acid in water and then dried to form a brittle solid. The following ratios in grams of chitosan to grams of cellulose acetate have shown desired behavior: 1:1, 2:1 and 4:1. All combinations form a brittle solid in the dry state and swell rapidly (less than 2 hours) and extensively (5 to 30-fold) in acidified water (pH 2.0) without dissolving, and deswell (50 to 80%) slowly (6 to 12 hours) in alkaline water (pH 7.4) without dissolving. The rate of deswelling increases as the cellulose acetate content increases.

Example 4

Poloxamer ($M_w = 8,750$; PEO:PPO = 5g:1g) and chitosan (85% deacetylated; Brookfield viscosity = 535 cps) were dissolved in 1 M acetic acid in water and then dried to form a brittle solid. The chitosan to poloxamer weight ratio of 2:1 has shown the desired swelling/deswelling behavior. This combination forms a brittle solid in the dry state and swells rapidly (less than 2 hours) and extensively

(40 to 45-fold) in acidified water (pH 2.0) without dissolving, and deswells (80 to 90%) slowly (6 to 12 hours) in alkaline water (pH 7.4) without dissolving.

Example 5

5 Dextran (Mw = 10,000) and chitosan (85% deacetylated; Brookfield viscosity = 535 cps) were dissolved in 1 M acetic acid and then dried to form a brittle solid. The chitosan to dextran weight ratio of 2:1 has shown the desired swelling/deswelling behavior. The combination formed a brittle solid in the dry state that swelled rapidly (less than 6 hours) and extensively (50 to 55-fold) in
10 acidified water (pH 2.0) without dissolving, and deswelled (50 to 60%) slowly (13 hours) in alkaline water (pH 7.4) without dissolving.

Example 6

15 Polyvinylpyrrolidone (Mw = 360,000) and chitosan (85% deacetylated; Brookfield viscosity = 535 cps) were dissolved in 1 M aqueous acetic acid and then dried to form a brittle solid. The chitosan:PVP (polyvinylpyrrolidone) weight ratio of 2:1 has shown the desired swelling/deswelling behavior. This combination formed a brittle solid in the dry state that swelled rapidly (less than 3 hours) and extensively (110 to 115-fold) in acidified water (pH 2.0) without dissolving, and
20 deswelled (80 to 90%) slowly (9 to 12 hours) in alkaline water (pH 7.4) without dissolving. Exposure of this combination to pH 2.0 for more than 4 hours resulted in substantial dissolution.

Example 7

25 Polyvinyl alcohol (Mw = 78,000) and chitosan (85% deacetylated; Brookfield viscosity = 535 cps) were dissolved in 1 M aqueous acetic acid and then dried to form a brittle solid. The chitosan:PVA (polyvinyl alcohol) weight ratio of 2:1 has shown the desired swelling/deswelling behavior. This combination formed a brittle solid in the dry state that swelled rapidly (less than 0.4 hours) and extensively

(25 to 40-fold) in acidified water (pH 2.0) without dissolving, and deswelled (10 to 20%) slowly (2 hours) in alkaline water (pH 7.4) without dissolving.

Example 8

5 About 15 grams of 76% deacetylated chitosan having a Brookfield viscosity of 1693 was dissolved in one liter of a 1.0 M aqueous acetic acid solution. Next, about 7.5 grams of polyethylene glycol (Mw = 3350) were added to form a polymer blend solution. The solution was dried to form a brittle solid.

10 The brittle solid was placed in an acidified aqueous media (simulated gastric fluid, pH = 1.2) for 2 hours and the swelling behavior was characterized. After two hours of contact between the brittle solid and the acidified aqueous media hydrogel that had swollen to about 70 times the size of the brittle solid was observed. The swollen sample was then transferred into an alkaline aqueous media (simulated intestinal fluid, pH = 7.4) where the deswelling from hour 3 to hour 24 was
15 characterized. The deswelling was quantified in Table 3 below where the swelling ratio was compared to the original size of the brittle solid prior to swelling in the acidified aqueous media, i.e., swelling ratio = weight of hydrated film/weight of dry film.

20

TABLE 3

TIME (hr)	SWELLING RATIO
3	50
4	41
5	36
6	33
7	32
8	31
12	25
16	21

25

20	20
24	18

Thus, the brittle solid formed a hydrogel and swelled quickly in the acidic aqueous media without dissolving and deswelled slowly over time when placed in the basic aqueous media.

Example 9

About 15 grams of 71% deacetylated chitosan having a Brookfield viscosity of 2173 was dissolved in one liter of a 1.0 M aqueous acetic acid solution. Next, about 7.5 grams of polyethylene glycol (Mw = 3350) were added to form a polymer blend solution. The solution was dried to form a brittle solid.

The brittle solid was placed in an acidified aqueous media (simulated gastric fluid, pH = 1.2) for 2 hours and the swelling behavior was characterized. At two hours, the hydrogel formed from the brittle solid had swollen to about 62 times its original size. The swollen sample was then transferred into an alkaline aqueous media (simulated intestinal fluid, pH = 7.4) where the deswelling from hour 3 to hour 24 was characterized. The deswelling was quantified in Table 4 below where the swelling ratio was calculated as a comparison to the original brittle solid size prior to swelling in the acidified aqueous media, i.e., swelling ratio = weight of hydrated film/weight of dry film.

TABLE 4

TIME (hr)	SWELLING RATIO
3	57
4	53
5	49
6	45

7	42
8	39
12	31
16	27
20	25
24	23

Thus, the brittle solid formed a hydrogel that swelled quickly in the acidic aqueous media without dissolving and deswelled slowly over time when placed in the basic aqueous media.

Example 10

About 15 grams of 74% deacetylated chitosan having a Brookfield viscosity of 2390 was dissolved in one liter of a 1.0 M aqueous acetic acid solution. Next, about 7.5 grams of polyethylene glycol (Mw = 3350) were added to form a polymer blend solution. The solution was dried to form a brittle solid.

The brittle solid was placed in an acidified aqueous media (simulated gastric fluid, pH = 1.2) for 2 hours and the swelling behavior was characterized. After two hours of contact between the brittle solid and the acidified aqueous media, the hydrogel had swollen to about 57 times the size of the brittle solid was observed. The swollen sample was then transferred into an alkaline aqueous media (simulated intestinal fluid, pH = 7.4) where the deswelling from hour 3 to hour 24 was characterized. The deswelling was characterized in Table 5 below where the swelling ratio is compared to the original brittle solid size prior to swelling in the acidified aqueous media, i.e., swelling ratio = weight of hydrated film/weight of dry film.

TABLE 5

	TIME (hr)	SWELLING RATIO
	3	52
	4	47
	5	44
5	6	42
	7	40
	8	39
	12	33
	16	28
10	20	26
	24	23

Thus, the brittle solid formed a hydrogel and swelled quickly in the acidic aqueous media without dissolving and deswelled slowly over time when placed in the basic aqueous media.

Example 11

About 15 grams of 72% deacetylated chitosan having a Brookfield viscosity of 3460 was dissolved in one liter of a 1.0 M aqueous acetic acid solution. Next, about 7.5 grams of polyethylene glycol (Mw = 3350) were added to form a polymer blend solution. The solution was dried to form a brittle solid.

The brittle solid was placed in an acidified aqueous media (simulated gastric fluid, pH = 1.2) for 2 hours and the swelling behavior was characterized. At two hours, the hydrogel formed from the brittle solid had swollen to about 55 times its original size. The swollen sample was then transferred into an alkaline aqueous media (simulated intestinal fluid, pH = 7.4) where the deswelling from hour 3 to hour 24 was characterized. The deswelling was characterized in Table 6 below where the swelling ratio was compared to the original brittle solid size prior to swelling in the acidified aqueous media, i.e., swelling ratio = weight of hydrated film/weight of dry film.

TABLE 6

	TIME (hr)	SWELLING RATIO
5	3	52
	4	47
	5	44
	6	42
	7	41
10	8	39
	12	33
	16	30
	20	28
	24	26

15 Thus, the brittle solid formed a hydrogel and swelled quickly in the acidic aqueous media without dissolving and deswelled slowly over time when placed in the basic aqueous media.

Example 12

20 Various drugs have been mixed with the polymer blends of the present invention by first, dissolving or suspending the drug in the acidic solution of chitosan and a second polymer selected from the group consisting of polyether glycols (e.g., polyethylene glycols), cellulose esters (e.g., cellulose acetate), poloxamers, polysaccharides (e.g., dextran and guar), polyvinylpyrrolidones,
25 polyvinyl alcohols, and mixtures or copolymers thereof. These mixtures were then dried to form brittle solids that were ground or milled into a powder or particulate form for easy incorporation into tablet shaped dosage forms.

 As the drug laden polymer blend was hydrated and swelled in response to an acidic environment, the diffusional distance increased and the escape of the drug
30 from the hydrogel was slowed. As the hydrogel deswelled in response to a more neutral to basic environment, the drug was released convectively.

A simple variant of this method is to preswell drug-free, dry hydrogel particles in an acidic aqueous solution of the drug. The drug will equilibrate into the swollen hydrogel matrix. The swollen hydrogel is then isolated and dried resulting in a drug-laden hydrogel powder. As a preferred embodiment, the powder may then be orally ingested where the acidic environment of the stomach causes the drug/polymer blend powders to form a drug laden hydrogel.

Example 13

Various drugs have been mixed with the polymer blends of the present invention. This was normally done by first, forming a polymer blend comprised of chitosan and a second polymer selected from the group consisting of polyether glycols (e.g., polyethylene glycols), cellulose esters (e.g., cellulose acetate), poloxamers, polysaccharides (e.g., dextran and guar), polyvinylpyrrolidones, polyvinyl alcohols, and mixtures or copolymers thereof. The polymer blend was then pulverized to form a powder or particulate material. To this dried powder or particulate polymer blend, a drug powder was admixed forming a homogenous mixture of dry hydrogel particles and dry drug particles. This mixture is easily incorporated into tablet shaped dosage forms.

As the dry polymer blend/drug particles hydrated and swelled in response to an acidic environment, the diffusional resistance for drug transport increased and the escape of the drug from the tablet was slow due to the swollen hydrogel. As the hydrogel deswelled in response to more neutral to basic environments, including environments that fall into the basic range (i.e. >pH 7), the drug released more rapidly as the diffusional resistance was reduced. Compositions that demonstrate this behavior are listed in Table 7 as follows:

TABLE 7

Drug (mgs) (Buspirone-HCl)	Hydrogel (mgs) (chitosan*:PEG at 2g:1g)	Excipient (mgs) (sorbitol; q.s. 150 mg total tablet** weight)
10	1.5	148.5

10	3	147.0
10	4.5	145.5
10	7.5	142.5

5 *chitosan = 85% deacetylation; Brookfield viscosity = 535 cps

 ** tablets coated with porous coating; drug release was slower as the hydrogel
content increased, indicating the hydrogel was rate controlling.

10 Table 7 shows that the hydrogels of the present invention are capable of
controlling the release of bioactive agents or drugs into a physiological environment,
particularly into the gastrointestinal tract.

 While the invention has been described with reference to certain preferred
embodiments, those skilled in the art will appreciate that various modifications,
changes, omissions, and substitutions can be made without departing from the spirit
15 of the invention. It is intended, therefore, that the invention be limited only by the
scope of the following claims.

20

25

30

CLAIMS**We Claim:**

1. A polymer blend that swells in an acidic environment and deswells in a more neutral or basic environment comprising chitosan and a second polymer
5 wherein said chitosan and second polymer are not covalently or ionically crosslinked, and wherein said polymer blend is prepared by dissolving chitosan and a second polymer in an acidic aqueous solution to form an acidic aqueous polymer blend solution, dehydrating said acidic aqueous polymer blend solution, and recovering therefrom said polymer blend.
10
2. A polymer blend as in claim 1 wherein said chitosan to said second polymer weight ratio is from about 1:4 to 10:1.
3. A polymer blend as in claim 2 wherein said second polymer is selected
15 from the group consisting of polyether glycols, cellulose esters, poloxamers, polysaccharides, polyvinylpyrrolidones, polyvinyl alcohols, and mixtures or copolymers thereof.
4. A polymer blend as in claims 1 to 3 wherein said chitosan is from 50% to
20 95% deacetylated and has a Brookfield viscosity from about 100 to 10000 cps.
5. A polymer blend as in claims 1 to 3 wherein the acid in said acidic aqueous solution is a member selected from the group consisting of acetic acid, citric acid, hydrochloric acid, and combinations thereof.
25
6. A polymer blend as in claim 5 wherein the concentration of said acid in said acidic aqueous solution is from about 0.5 M to 11 M.
7. A polymer blend as in claim 6 wherein said acid is acetic acid.
30
8. A polymer blend as in claim 7 wherein said second polymer is selected from the group consisting of polyether glycols, poloxamers, polysaccharides,

polyvinylpyrrolidones, polyvinyl alcohols, and mixtures or copolymers thereof, and wherein said acetic acid concentration is from about 1 M to 2 M.

5 9. A polymer blend as in claim 7 wherein said second polymer is a cellulose ester, and wherein said acetic acid concentration is from about 8 M to 11 M.

10 10. A polymer blend as in claim 4 wherein said chitosan has a Brookfield viscosity from about 440 cps to 3,640 cps.

11. A polymer blend as in claims 1 to 3 wherein said second polymer has a weight average molecular weight (Mw) from about 1,000 to 4,000,000.

12. A polymer blend as in claims 1 to 3 wherein pH controlling additives or excipients are admixed with said polymer blend to alter the swelling and deswelling properties of said polymer blend.

13. A polymer blend drug composition that, when exposed to aqueous conditions, swells in an acidic environment and deswells in a more neutral or basic environment comprising an effective amount of a drug combined with a polymer blend, said polymer blend comprising chitosan and a second polymer, wherein said chitosan and said second polymer are not covalently or ionically crosslinked.

14. A polymer blend drug composition as in claim 13 wherein said polymer blend is prepared by dissolving said chitosan and said second polymer in an acidic aqueous solution to form an aqueous polymer blend, dehydrating said aqueous polymer blend, and recovering said polymer blend.

15. A polymer blend drug composition as in claim 14 wherein said chitosan to said second polymer weight ratio is from about 1:4 to 10:1.

16. A polymer blend drug composition as in claims 13 to 15 wherein said second polymer is selected from the group consisting of polyether glycols, cellulose

esters, poloxamers, polysaccharides, polyvinylpyrrolidones, polyvinyl alcohols, and mixtures or copolymers thereof.

5 17. A polymer blend drug composition as in claims 13 to 15 wherein said chitosan is from 50% to 95% deacetylated and has a Brookfield viscosity from about 100 cps to 10,000 cps.

10 18. A polymer blend drug composition as in claim 13 wherein said drug is combined with said chitosan and said second polymer by dissolving said drug, said chitosan, and said second polymer in the acidic aqueous solution to form a drug containing aqueous polymer blend, and dehydrating said drug containing aqueous polymer blend to form a particulate drug containing polymer blend, and grinding said particulate drug containing polymer blend.

15 19. A polymer blend drug composition as in claim 13 wherein said drug is combined with said chitosan and said second polymer by swelling said polymer blend in an acidic solution containing said drug, equilibrating said swollen polymer blend and said drug, and dehydrating said swollen polymer blend containing said drug.

20 20. A polymer blend drug composition as in claim 13 wherein said drug is combined with said chitosan and said second polymer by admixing said drug in a particulate form with said polymer blend in a particulate form.

25 21. A polymer blend drug composition as in claim 17 wherein said chitosan has a Brookfield viscosity from about 440 cps to 3460 cps.

30 22. A polymer blend drug composition as in claim 17 wherein said second polymer has a weight average molecular weight (Mw) from 1,000 to 4,000,000.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US00/30908

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(7) : C08G 63/48, 63/91; C08H 1/06; C08J 5/10

US CL : 524/27, 29; 525/54.2, 54.3

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

U.S. : 524/27, 29; 525/54.2, 54.3

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

West 2.0

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5,904,927 A (AMIJI) 18 MAY 1999, entire document	1-10, 11-21
Y	US 5,864,025 A (GLASSER ET AL) 26 JANUARY 1999, entire document.	11, 22
Y	US 5,770,712 A (ROY ET AL) 23 JUNE 1998, entire document.	11, 22

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"A" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search

31 JANUARY 2001

Date of mailing of the international search report

12 MAR 2001

Name and mailing address of the ISA/US
Commissioner of Patents and Trademarks
Box PCT
Washington, D.C. 20231

Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer

U.K. RAJGURU

DEBORAH THOMAS
PARALEGAL SPECIALIST

Telephone No. (703) 308-0661